



DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MACROSCÓPICO PARA A DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO

Bruna Oliveira Fernandes de Araújo

Letícia Tavares Vechi

Projeto de Final de Curso

Orientadores

Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc.

Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

Fevereiro de 2020

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MACROSCÓPICO PARA A DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO

Bruna Oliveira Fernandes de Araújo

Letícia Tavares Vechi

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de engenheiro químico.

Aprovado por:

Prof. Bruno Didier Olivier Capron, D.Sc.

Pedro de Azevedo Delou, M.Sc.

Orientado por:

Prof. Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

Profa. Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ - BRASIL

Fevereiro de 2020

Araújo, Bruna Oliveira Fernandes; Vechi, Letícia Tavares

Desenvolvimento de um modelo macroscópico para a distribuição de fármacos no sistema cardiovascular humano utilizando o simulador de processos EMSO/ Bruna Oliveira Fernandes de Araújo e Letícia Tavares Vechi. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2020.

xii,60 p.; il

(Monografia)- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2020

Orientadores: Heloisa Lajas Sanches Fernandes e Argimiro Resende Secchi

1.Modelo Macroscópico. 2. Modelo 0D. 3.EMSO. 4. Monografia (Graduação- UFRJ/EQ). 5.Heloisa Lajas Sanches Fernandes. 6. Argimiro Resende Secchi. I. Título

Para nossa família

“Não há saber mais ou saber menos: há saberes diferentes”

-Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente as nossas famílias, pelo apoio incondicional durante a nossa trajetória, nos encorajando sempre a prosseguir nos momentos difíceis e desafiadores. Se chegamos onde estamos foi graças ao esforço dessas pessoas que acreditaram em nós.

Gostaríamos também de endereçar um agradecimento a todos nossos bons mestres e professores, desde daqueles que nos instruíram no ensino fundamental e médio, até aos que contribuíram para nossa formação profissional. Em especial, aos nossos professores orientadores Heloisa e Argimiro pela excelente orientação e auxílio na execução deste trabalho.

A todas essas pessoas incríveis que passaram pelas nossas vidas, agradecemos pelos ensinamentos não só acadêmicos, mas também pelos ensinamentos de vida. E fazendo valer a frase de Confúcio: “A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído”, aplicando esses ensinamentos para nos tornarmos cidadãos responsáveis, éticos e respeitosos a vida e as diferenças. Muito obrigada!

Resumo do Projeto de Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de engenheiro químico.

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MACROSCÓPICO PARA A
DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO
UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO**

Bruna Oliveira Fernandes de Araújo

Letícia Tavares Vechi

Fevereiro, 2020

Orientadores: Prof^ª Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc.

Prof^º Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

O avanço da tecnologia moderna tem impactado diretamente a medicina, trazendo benefícios a médicos e pacientes. Os conhecimentos do engenheiro químico, sobretudo, podem contribuir no diagnóstico de doenças e tratamentos quando aliados a princípios médicos. A modelagem do sistema cardiovascular em especial pode ser enxergada de maneira multidisciplinar, envolvendo princípios já conhecidos na engenharia química como cinética de reação química, mecânica de fluidos e transferência de massa. O objetivo geral deste trabalho é simular a distribuição de um fármaco no sistema cardiovascular humano, utilizando um modelo de parâmetros agrupados ou 0D, que permite o cálculo de pressão, vazão e concentração de fármaco em diferentes seções do sistema cardiovascular. Mais especificamente, foi simulada a absorção do fármaco propranolol por via gastrointestinal e sua distribuição em diferentes locais do sistema cardiovascular. Foi avaliada a influência de fatores como o tempo de absorção do fármaco e de características como a complacência das artérias e a capacidade de excreção dos rins sobre a concentração de fármaco. Além disso, objetiva-se apresentar uma nova avaliação deste sistema como um processo químico, incluindo noções de balanço e transferência de massa, aplicando uma ferramenta de simulação de processo, o EMSO. Como resultados, constatou-se que os modelos desenvolvidos foram capazes de retratar os resultados encontrados na literatura de maneira satisfatória e qualitativa, prevendo as variáveis do sistema cardiovascular humano, como pressão e volume, além da concentração de fármaco com amplitude e perfil adequados. O estudo estabeleceu também que o tempo de absorção e o tempo de meia vida, tem relação de proporcionalidade direta, condizentes com a literatura.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	XI
NOMENCLATURA	XII
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 Definições do sistema cardiovascular	4
2.2 Modelagem do sistema cardiovascular	8
2.3 Definições de farmacocinética	14
2.3.1 Absorção e distribuição	14
2.3.2 Eliminação de fármacos	17
2.3.3 Modelos farmacocinéticos	19
2.4 Simulador de processos EMSO	23
3 METODOLOGIA.....	27
3.1 Modelos do sistema cardiovascular	27
3.1.1 Modelo das câmaras cardíacas	29
3.1.2 Modelo das válvulas cardíacas	31
3.1.3 Modelo dos grandes vasos	31
3.1.4 Microcirculação	32
3.2 Modelo farmacocinético fisiológico	32
3.2.1 Modelo de transferência de massa	33
3.2.2 Modelo para injeção de fármaco.....	34
3.2.3 Modelo para eliminação de fármaco.....	36
3.3 Parâmetros e condições iniciais	37
3.2.1 Parâmetros para o sistema cardiovascular.....	37
3.2.3 Parâmetros farmacocinéticos	38
3.3.3 Condições iniciais.....	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Resultados para o sistema cardiovascular	40
4.2 Resultados para farmacocinética	42
4.2.1 Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos	48
4.3 Estudo de caso: paciente idoso	50
5 CONCLUSÃO.....	54
BIBLIOGRAFIA	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Circulação humana.....	4
Figura 2	O coração.....	6
Figura 3	Ciclo cardíaco do ventrículo esquerdo	8
Figura 4	Modelos para o sistema cardiovascular. (a) Modelo RC (Windkessel) (b) Modelo RCR.(c) Modelo RLCR.....	11
Figura 5	Percurso do fármaco administrado via oral até chegada na circulação sistêmica	15
Figura 6	Vias de administração de um fármaco	16
Figura 7	Tipos de modelos farmacocinéticos desenvolvidos	19
Figura 8	Modelos compartimentais clássicos. (a) Modelo catenário; (b) Modelo mamilar..	21
Figura 9	Exemplo de um modelo PBPK. Os compartimentos representam tecidos e órgãos; setas representam o suprimento de sangue	22
Figura 10	Exemplo de especificação de um <i>model</i>	24
Figura 11	Exemplo de <i>models</i> sendo atribuídos à <i>devices</i>	25
Figura 12	Exemplo de conexões de <i>devices</i> em um <i>flowsheet</i>	26
Figura 13	Representação do sistema cardiovascular	28
Figura 14	Representação de blocos do ciclo cardíaco pelo ponto de visto de um processo químico	29
Figura 15	Representação espacial do modelo de microcirculação	32
Figura 16	Representação de blocos do ciclo cardíaco com injeção e retirada de fármaco..	35
Figura 17	Função para a injeção de fármaco	36
Figura 18	Perfil de pressões entre ventrículo esquerdo, artérias sistêmicas e veias inferiores	41
Figura 19	Zoom da figura 17, ilustrando as oscilações das veias inferiores	41
Figura 20	Perfil de volume do ventrículo esquerdo e átrio esquerdo	42
Figura 21	Perfil de pressões entre ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e válvula aórtica.....	43
Figura 22	Fórmula estrutural do propranolol para os enantiômeros do propranolol.....	43
Figura 23	Perfil de concentração de fármaco no local de injeção	44
Figura 24	Zoom no perfil de concentração de fármaco no local de injeção.....	45
Figura 25	Perfis de concentração no início da perturbação degrau	45
Figura 26	Perfis de concentração ao final da perturbação degrau	46

Figura 27	Perfis das taxas de excreção (R _{exc}) e metabolismo (R _{met})	46
Figura 28	Comparação dos perfis de concentração no local de injeção com diferentes tempos de liberação	47
Figura 29	Comparação dos perfis de concentração no início da perturbação degrau com diferentes tempos de liberação de fármaco.....	48
Figura 30	Área embaixo da curva (hachurada) para os resultados da simulação de 30 minutos (à esquerda) e 60 minutos (à direita)	49
Figura 31	Tempos de meia vida para os resultados da simulação de 30 e 60 minutos	49
Figura 32	Comparação de pressões das artérias sistêmicas e ventrículo esquerdo para uma pessoa idosa	51
Figura 33	Perfis de concentração de uma pessoa idosa e uma pessoa mais jovem	52
Figura 34	Perfis da taxa de excreção de uma pessoa idosa e uma pessoa mais jovem	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de categorias.....	27
Tabela 2	Parâmetros para as câmaras cardíacas.....	37
Tabela 3	Parametros para as válvulas cardíacas	38
Tabela 4	Parâmetros para as vênulas e veias	38
Tabela 5	Parâmetros para artérias, vasos pulmonares e microcirculação	38
Tabela 6	Parâmetros farmacocinéticos.....	38
Tabela 7	Condições iniciais da simulação	39
Tabela 8	Parâmetros para injeção com diferentes tempos de liberação	47
Tabela 9	Resultado para parâmetros farmacocinéticos	50
Tabela 10	Parâmetros alterados para uma pessoa idosa.....	50

NOMENCLATURA

P	Pressão
L	Indutância
Q	Vazão volumétrica
R	Resistência
C	Capacitância
η	Viscosidade do sangue
A	Seção reta de um segmento da artéria
E	Módulo de Young do vaso sanguíneo
h	Espessura da parede do vaso sanguíneo
ρ	Densidade do sangue
Z _c	Impedância característica da rede arterial
β	Coeficiente de partição
V _d	Volume de distribuição
Cl	Depuração
t _{1/2}	Tempo de meia vida
E _a	Amplitude da elastância
E _b	Elastância base
V	Volume
S _{ch}	Coeficiente de viscosidade
Q _e	Vazão volumétrica de entrada de um compartimento
Q _s	Vazão volumétrica de saída de um compartimento
P _e	Pressão de entrada de um compartimento
P _s	Pressão de saída de um compartimento
P _{ext}	Pressão externa
C _a	Capacitância das arteríolas
R _a	Resistência das arteríolas
R _c	Resistência dos capilares
X	Concentração de fármaco
W	Vazão mássica de fármaco
W _f	Taxa mássica de fármaco
W _{máx}	Vazão mássica de fármaco máxima
R _{exc}	Taxa de retirada de fármaco por excreção
R _{met}	Taxa de retirada de fármaco por metabolismo
K _{exc}	Constante de primeira ordem para excreção
K _{met}	Constante de primeira ordem para o metabolismo
V _r	Volume do rim
V _f	Volume do fígado
K _m	Constante de Michaelis
v _{máx}	Velocidade máxima de reação

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, ficou muito claro que a medicina melhorou drasticamente de todas as formas possíveis (CLODEIRO, 2013). Essa melhoria está diretamente ligada a aqueles que trabalham em hospitais, incluindo médicos, cirurgiões, enfermeiros e a equipe médica como um todo. No entanto, outros profissionais geralmente não associados à hospitais e a área da saúde tem grande importância no avanço e aprimoramento desse campo: os engenheiros.

Atualmente, graças ao trabalho de diversos pesquisadores da área de engenharia e tecnologia, há modelos computacionais capazes de auxiliar no diagnóstico de câncer (ZENG *et al.*, 2000) e outras doenças (KERRIEM *et al.*, 2017), no treinamento de médicos para cirurgias utilizando realidade virtual (KUHNAPFEL *et al.*, 2000) e de robôs para execução de procedimentos médicos automatizados (ADAGOLODOJO, 2018). É possível encontrar na literatura diversas pesquisas que focam na avaliação do efeito de medicamentos no corpo humano utilizando modelagem computacional (EDINGTON *et al.*, 2018; SIMONCINI, 2017; AUDIGIER *et al.*, 2017), bem como modelos mais específicos que permitem o planejamento cirúrgico para pacientes com problemas cardíacos e levam em consideração condições específicas de cada indivíduo (VAN BAKEL *et al.*, 2018; KELM *et al.*, 2017).

Ademais, a *American Institute of Chemical Engineers –AIChE* (2017), destaca o papel específico dos engenheiros químicos em pesquisas como essas. Alguns desses profissionais estiveram envolvidos no desenvolvimento de técnicas e dispositivos que atualmente estão sendo utilizadas com sucesso para ajudar a prolongar e melhorar as vidas dos pacientes, nos campos de hemodiálise, tratamento de diabetes, engenharia de tecidos e administração de fármacos.

Em particular, a alta mortalidade por doenças cardíacas (17,9 milhões de falecimentos ao ano, segundo a *World Health Organization*), tem motivado o uso cada vez mais crescente de técnicas para o melhor entendimento dos mecanismos que governam estes sistemas fisiológicos complexos, como a hemodinâmica do sistema cardiovascular humano. O desenvolvimento de modelos computacionais do sistema cardiovascular tem potencial para estudar perturbações na dinâmica arterial para várias doenças cardíacas, como por exemplo aterosclerose, estenoses e aneurismas, contribuindo, assim, na diagnose, detecção e tratamento destas doenças (BLANCO e FEIJÓO, 2011).

Nesse contexto, constata-se que o conhecimento do engenheiro químico pode contribuir sobremaneira na resolução de problemas como esse. O fato do corpo humano ser um reator

complexo que absorve uma variedade de matérias-primas e as converte cataliticamente em novas formas ou em energia é tão aparente que às vezes passa despercebido. Portanto, não há praticamente nenhum aspecto do treinamento de um engenheiro químico que não possa ser utilizado para resolver problemas associados a um sistema vivo (ROBERTSON, 1991). Como se não bastasse, a modelagem do sistema cardiovascular, em particular, necessita de ferramentas e princípios já conhecidos na engenharia química, incluindo cinética de reação química, termodinâmica, mecânica de fluidos e transferência de calor e massa.

Entretanto, apesar de ser possível modelar o sistema cardiovascular, há algumas dificuldades inerentes ao próprio corpo humano. Assim, esbarra-se no fato de que cada pessoa tem suas próprias peculiaridades, o que dificulta de certa forma a elaboração de modelos muito gerais para sistemas vivos. Contudo, o uso de modelagem para terapia sob medida para cada paciente continua sendo uma meta muito almejada (KELM *et al.*, 2017) e a pesquisa está começando a transitar para impactar o tratamento clínico. Esses esforços complementam a atenção proeminente e bem merecida, focada na medicina de precisão nos campos da genética, oncologia, engenharia de tecidos e farmacêutica (SHI *et al.*, 2011).

É preciso considerar que todos os modelos consistem em uma simplificação da realidade, por definição. Porém, para se obter resultados minimamente condizentes com a realidade, deve-se manter um grau de complexidade que permita a descrição a um nível de detalhamento considerado razoável. Portanto, para avaliar o assunto da melhor maneira possível, diante do desafio de escolher um modelo, é preciso adotar aquele que de fato tenha um impacto no prognóstico do paciente. No presente estudo, utiliza-se uma técnica macroscópica que prevê o fluxo e a pressão, juntamente com os modelos de transferência de massa, com o objetivo de entender a distribuição de medicamentos pelo sistema cardiovascular. Frise-se que modelos macroscópicos, também chamados de modelos 0D, são modelos de parâmetros agrupados. Estes são baseados em representações simplificadas dos componentes do sistema cardiovascular, o qual não se leva em conta a variação espacial de propriedades, porém podem contribuir fortemente para a nossa compreensão da fisiologia circulatória. Os modelos 0D fornecem uma maneira concisa de avaliar as interações hemodinâmicas entre os órgãos cardiovasculares (SHI *et al.*, 2011).

Dessa forma, o principal objetivo deste estudo é responder à questão de como um fármaco é distribuído através do sistema cardiovascular e como pode-se avaliar isso sob uma

ótica de processos químicos. Segundo Perlingeiro (2005), sistema é a denominação genérica de organismos, dispositivos ou instalações cujos elementos são interdependentes e têm ações específicas, tendo como finalidade a execução de uma ação complexa, a qual só pode ser executada mediante a conjugação desses elementos. Diante deste conceito, processos químicos, sistema cardiovascular e modelos farmacocinéticos são sistemas. Assim, objetiva-se unir estas representações neste trabalho.

Quanto aos objetivos específicos, estes consistem em aplicar um modelo macroscópico (0D) de *loop* fechado para prever pressão, vazão e concentração do fármaco no sistema cardiovascular de uma pessoa saudável genérica. Além disso, objetiva-se apresentar uma nova avaliação deste sistema como um processo químico, incluindo noções de balanço e transferência de massa juntamente com modelagem farmacocinética, aplicando uma ferramenta de simulação de processo (EMSO- *Environment for Modeling, Simulation, and Optimization*) para simular o sistema.

No que tange a estruturação do presente trabalho, aponta-se que no capítulo 2 é feita uma revisão bibliográfica, iniciada por uma visão geral sobre o sistema cardiovascular e seus elementos. Em seguida, discorre-se sobre os trabalhos que já foram desenvolvidos em modelagem na área, desde os modelos mais simples até os modelos mais rebuscados existentes. Na seção seguinte, os conceitos de farmacocinética são apresentados para, por fim, introduzir o simulador de processos EMSO. Posteriormente, no capítulo 3, são apresentadas as bases matemáticas sobre as quais os modelos estudados se fundamentam, assim como todas as hipóteses consideradas para o desenvolvimento dos mesmos. Por fim, no capítulo seguinte são apresentadas as conclusões do trabalho, assim como sugestões para pesquisas futuras.

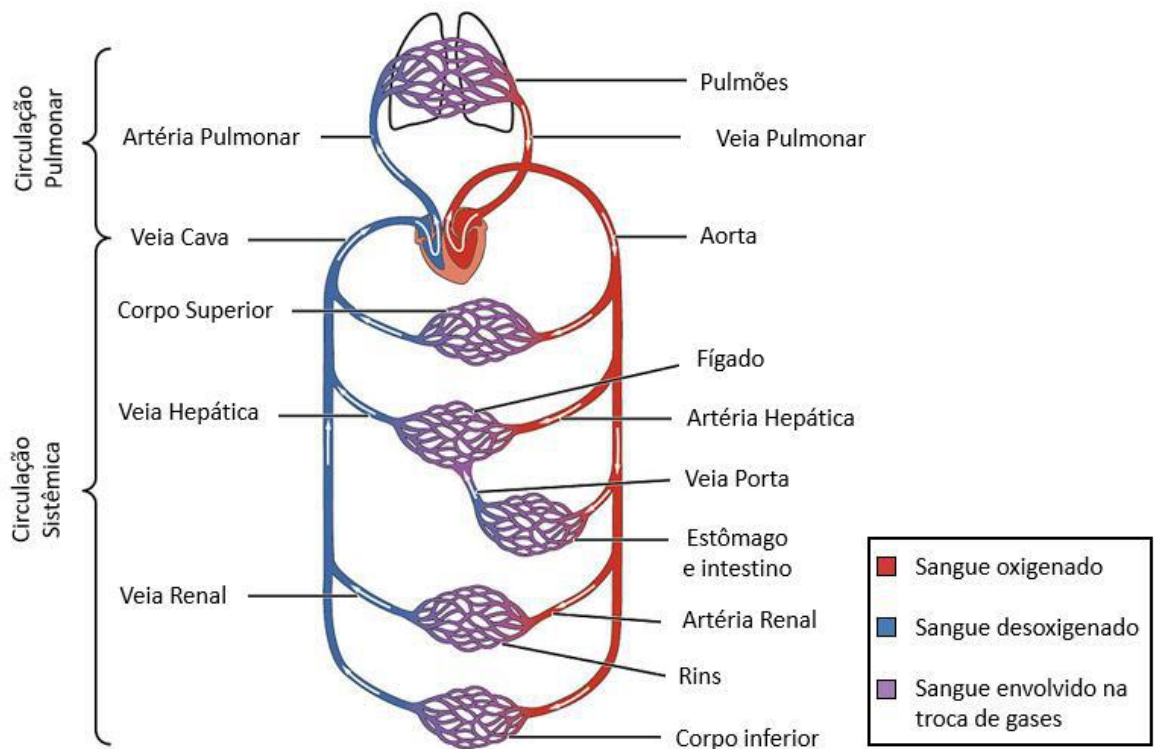
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Definições do sistema cardiovascular

Para entender como conhecimentos de engenharia e computação se integram com a medicina é preciso que profissionais da área tecnológica, tais como engenheiros, entendam mais sobre o corpo humano e seu impacto na prevenção e tratamento de patologias. Esta integração é responsável pelo desenvolvimento de diversas tecnologias ao longo das últimas décadas.

O sistema cardiovascular é responsável pelo fluxo sanguíneo e consequentemente pelo transporte de gases, nutrientes e substâncias por todos os tecidos corporais. A circulação é dividida em circulação sistêmica e circulação pulmonar, ilustradas na Figura 1. A circulação sistêmica é responsável pelo fluxo sanguíneo de todos os tecidos do corpo, com exceção do pulmão, que é alimentado pela circulação pulmonar.

Figura 1 – Circulação humana



Fonte: OpenStax College, 2013.

No sistema cardiovascular, o coração é a peça central responsável pelo bombeamento do sangue. Porém, para que este sistema de bombeamento funcione é necessário que as veias e artérias tenham propriedades físicas condizentes com a velocidade, pressão e viscosidade do fluxo sanguíneo (GUYTON, 2017).

O sangue é uma suspensão bastante conhecida formada por plasma e células, como os eritrócitos (células vermelhas), leucócitos (células brancas), e plaquetas. O plasma é a parte líquida do sangue onde as células sanguíneas se encontram suspensas. Devido a isso, o plasma é levemente viscoso, formado por água em sua grande maioria e por proteínas. A massa específica do sangue, ρ , praticamente não varia nas condições naturais do sistema cardiovascular, devido a capacidade dos vasos sanguíneos de alterarem seu volume. Uma variação de pressão gerado pelo fluxo sanguíneo provoca uma deformação na parede da artéria ao invés de gerar uma alteração, por compressão, no sangue. Com base nesse fato, o sangue pode ser considerado um fluido incompressível nestas condições (BLANCO e FEIJÓO, 2011).

O sangue é bombeado no coração e precisa atingir os vasos sanguíneos desde o cérebro até os pés, caminhos os quais são longos e favorecem a perda de carga. Os vasos perto do coração têm que ser capazes de resistir a altas pressões, ao passo que vasos nas pontas dos dedos do pé são estreitos e possuem pressões menores. Por esses e outros motivos, tais vasos precisam ter características diferentes dependendo da parte do corpo em que estão alocados. Os vasos do sistema cardiovascular são artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias (GUYTON, 2017).

As artérias possuem paredes vasculares fortes, sua função é transportar sangue com oxigênio em altas velocidades e elevadas pressões. Já as arteríolas consistem em pequenas ramificações no final do sistema arterial, que agem como dutos de controle pelos quais o sangue é liberado para os capilares. Estes últimos possuem paredes finas e porosas, permeáveis a água e pequenas substâncias e são responsáveis pelas trocas de nutrientes, eletrólitos e oxigênio do sangue para o líquido intersticial. Após a passagem do sangue nos capilares, as vênulas são responsáveis pela sua coleta. Por fim, as veias são como dutos de transporte das vênulas para o coração, com paredes finas devido a pressão baixa do sistema venoso. No entanto, as veias são musculares o suficiente para se contrair e expandir, agindo como um reservatório controlável de sangue extra, de acordo com as necessidades da circulação.

Todos os vasos do sistema vascular possuem uma característica importante chamada de distensibilidade vascular. Isso significa que os vasos têm a capacidade de alterarem de volume,

sendo assim distensíveis em resposta às diferentes pressões. Esta característica torna o fluxo sanguíneo suave e contínuo.

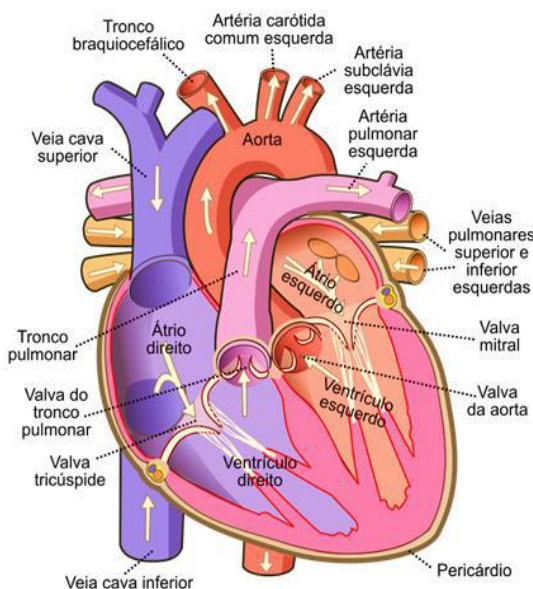
Outra métrica importante para definir a característica dos vasos sanguíneos é chamada de complacência vascular, que permite conhecer o volume total de sangue que pode ser armazenado em uma região pela variação de pressão, definida pela Equação (2.1):

$$\text{Complacência vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Elevação da pressão}} \quad (2.1)$$

É importante ressaltar que um vaso pode ter uma complacência e uma distensibilidade com grandezas opostas, já que a complacência é igual à distensibilidade multiplicada pelo volume. Um vaso qualquer muito distensível e com um pequeno volume pode apresentar uma complacência mais baixa do que um outro vaso menos distensível e com grande volume.

Após esta breve introdução sobre o sistema cardiovascular, seus atores e suas propriedades, é de suma importância apresentar o personagem principal e peça central, o coração (FIGURA 2).

Figura 2 – O coração



Fonte: Wapcaplet, 2006

O coração pode ser comparado com uma bomba de deslocamento positivo (WELTY *et al.*, 2008) e é dividido em quatro câmaras, dois átrios e dois ventrículos. Os átrios possuem uma força de bombeamento pequena, que dão suporte ajudando a propelir o sangue para dentro dos ventrículos. Já os ventrículos possuem um bombeamento mais potente e são responsáveis por de fato bombear o sangue para o corpo. O ventrículo direito bombeia o sangue para o pulmão, realizando a circulação pulmonar e o ventrículo esquerdo para o resto do corpo realizando a circulação sistêmica (GUYTON, 2017).

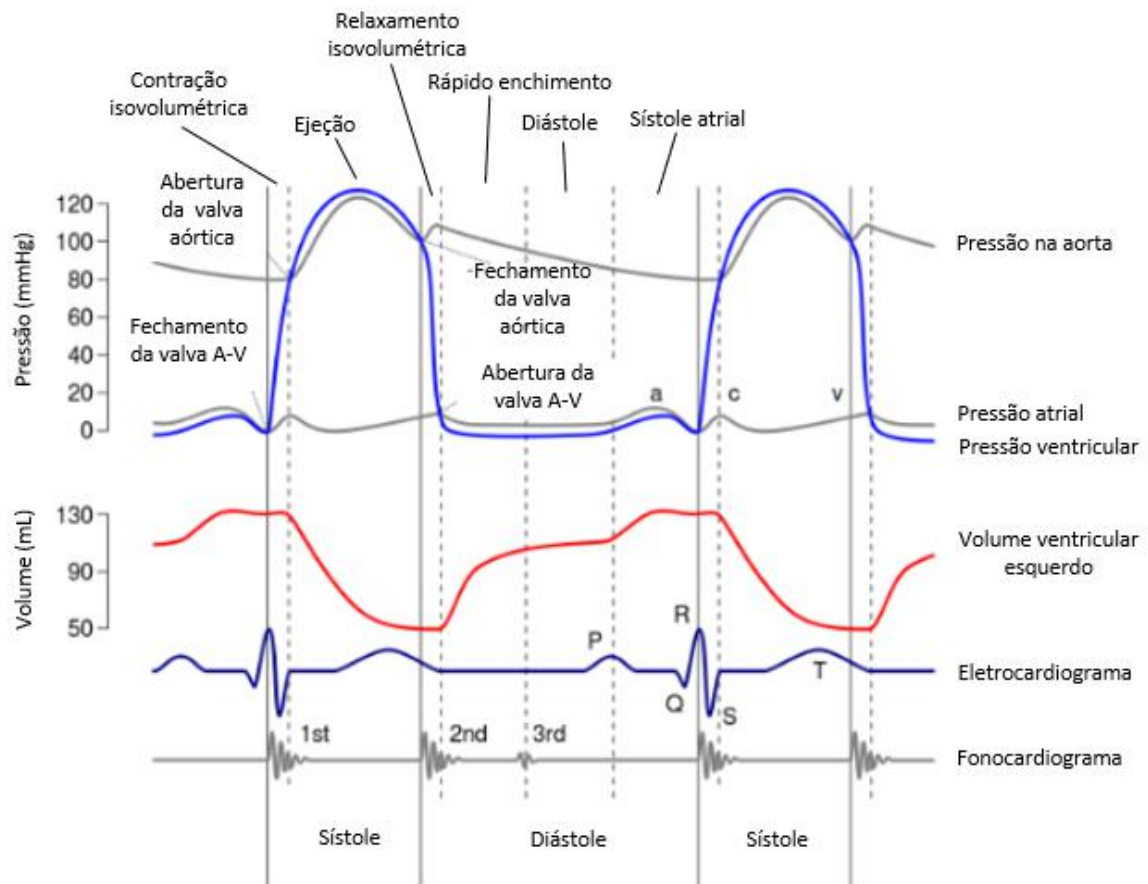
O sangue desloca-se do ventrículo esquerdo para a artéria aorta em direção aos tecidos e órgãos do corpo, exceto pulmões. Após a troca gasosa o sangue retorna ao coração pelas veias cava superior e inferior, até chegar ao átrio direito, que bombeia o sangue para o ventrículo direito. Este por sua vez bombeia o sangue para os pulmões através da artéria pulmonar, onde ocorre a troca de gases. O sangue rico em oxigênio retorna ao coração através das veias pulmonares para o átrio esquerdo, que por fim bombeia o sangue para o ventrículo esquerdo, o qual volta a distribuir o sangue pelo corpo através da artéria aorta. É importante destacar que o bombeamento dos ventrículos acontece simultaneamente, assim como as circulações pulmonar e sistêmica.

Para que o bombeamento de sangue seja feito de forma eficiente, é necessário que haja um mecanismo que impeça que o fluxo sanguíneo percorra em sentido contrário nos momentos de perda de pressão nos átrios e ventrículos. Este bloqueamento do refluxo sanguíneo é desempenhado por válvulas. As válvulas atrioventriculares (valvas A-V ou tricúspide e mitral) evitam o refluxo sanguíneo durante as contrações do coração, impedindo que o sangue nos ventrículos retorne para os átrios. As valvas semilunares, também chamadas de valvas aórtica e da artéria pulmonar, são as válvulas responsáveis por bloquear o refluxo do sangue da aorta e das artérias pulmonares de volta para os ventrículos.

A lógica de funcionamento do coração é baseada em ciclos. O ciclo cardíaco é dividido em duas etapas: a diástole (relaxamento) e a sístole (contração). Na diástole, os ventrículos estão enchendo de sangue e a pressão intraventricular decresce rapidamente. Isto ocasiona o fechamento das válvulas semilunares (aórtica e pulmonar), evitando o refluxo de sangue da artéria aorta e artéria pulmonar para os ventrículos. Quando os ventrículos estão completamente cheios, dá-se início a sístole. Imediatamente após o início da contração dos ventrículos, a pressão sobe abruptamente causando os fechamentos das válvulas A-V. Neste momento, os

músculos dos ventrículos se contraem sem que seu volume sofra nenhuma variação. Este período é chamado de contração isovolumétrica, na qual uma determinada pressão é atingida e as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) se abrem, e então o sangue é bombeado para fora do coração. A Figura 3 ilustra o ciclo cardíaco através de um diagrama “volume-pressão” (GUYTON, 2017).

Figura 3 – Ciclo cardíaco do ventrículo esquerdo



Fonte: Chang, 2016

2.2 Modelagem do sistema cardiovascular

A modelagem da pressão e do fluxo sanguíneo vem sendo estudada intensivamente ao longo dos anos. Ainda no século XVIII surgiram as primeiras contribuições que atualmente são base para modelos cardiovasculares complexos. Hales foi o primeiro a formular o conceito de resistência periférica dos vasos sanguíneos. Já no início do século XIX, Young estudou as

propriedades elásticas das artérias e a propagação da velocidade no pulso arterial, formulando o conceito chamado de módulo de Young de elasticidade (SHI *et al.*, 2011).

A partir destes trabalhos pioneiros de Hales e Young, Frank formulou matematicamente o famoso modelo *Windkessel*, o primeiro e mais simples modelo macroscópico 0D do sistema cardiovascular. Em seu trabalho, Frank considerou a aorta como uma câmara elástica e os vasos periféricos como tubos com resistência constante, introduzindo pela primeira vez em modelagem os conceitos de complacência e resistência dos vasos sanguíneos. Este modelo foi desenvolvido para representar as características elementares da rede arterial, enquanto as veias foram negligenciadas e representadas como uma pressão zero no campo distante. Embora pareça ser muito simples, o modelo *Windkessel* de dois elementos (resistência e complacência), fornece uma maneira fácil de representar a queda de pressão na aorta durante o período de diástole (SHI *et al.*, 2011).

Após o trabalho de Frank, começaram a ser introduzidas analogias do sistema cardiovascular com circuitos elétricos (WANG *et al.*, 1989). Essa comparação faz sentido pois o escoamento do sangue no sistema cardiovascular, assim como o escoamento de um fluido qualquer, tem muita semelhança com a condução de eletricidade em um circuito. O gradiente de pressão arterial leva o sangue a fluir contra a impedância hidráulica, da mesma forma que um gradiente de tensão em um circuito leva a corrente a fluir contra a impedância elétrica. A impedância hidráulica representa o efeito combinado da perda por atrito, elasticidade da parede do vaso e inércia do sangue no fluxo sanguíneo, enquanto a impedância elétrica representa a combinação da resistência, capacitância e indutância no circuito (SHI *et al.*, 2011).

Para fazer a analogia entre circuitos elétricos e sistema cardiovascular, Wang *et al.* (1989) consideraram as equações do movimento de Newton e lei da continuidade para modelar o fluxo em qualquer comprimento da artéria, como mostrado nas Equações (2.2) e (2.3), respectivamente. Nessa modelagem, os parâmetros do circuito elétrico resistência (R), capacitância (C) e indutância (L) são calculadas a partir de parâmetros da rede vascular conforme as Equações (2.4), (2.5) e (2.6).

$$-\frac{dP}{dx} = L \cdot \frac{dQ}{dt} + R \cdot Q \quad (2.2)$$

$$-\frac{dQ}{dx} = C \cdot \frac{dP}{dt} \quad (2.3)$$

onde:

$$R = \frac{8 \cdot \pi \cdot \vartheta}{A^2} \quad (2.4)$$

$$C = \frac{A}{E(\frac{h}{2R})} \quad (2.5)$$

$$L = \frac{\rho}{A} \quad (2.6)$$

e:

Q: vazão volumétrica;

P: pressão;

ϑ : viscosidade do sangue;

ρ : densidade do sangue;

E: módulo de Young do vaso sanguíneo;

A: seção reta de um segmento da artéria;

h: espessura da parede do vaso sanguíneo.

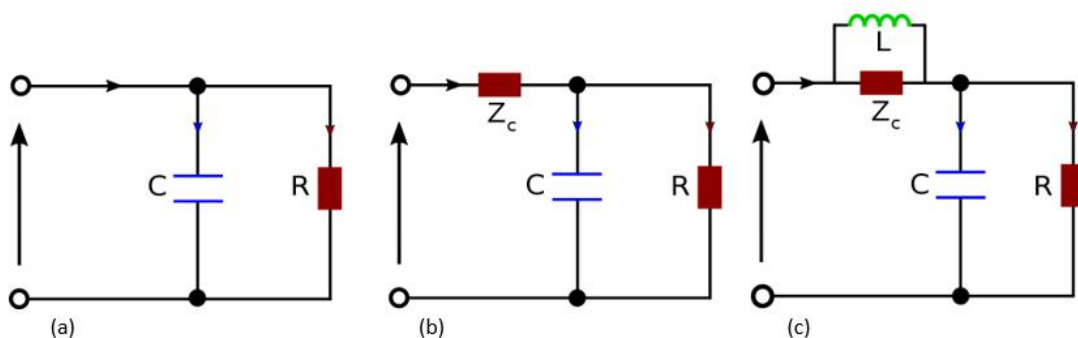
Dentro desta analogia dos circuitos elétricos, o modelo *Windkessel* consiste em dois elementos paralelos, um capacitor C que descreve as propriedades de armazenamento de grandes artérias, equivalente ao termo de complacência, e um resistor R, equivalente ao termo de resistência, que descreve a natureza dissipativa de pequenos vasos periféricos, incluindo arteríolas e capilares.

Para suprir a falta de representatividade do modelo de dois elementos, novos modelos foram desenvolvidos com três ou quatro parâmetros. Landes inseriu um elemento de resistência (R) extra Z_c , que representa a impedância característica da rede arterial, definida como a razão entre a pressão oscilatória e a vazão oscilatória quando não há ondas refletivas. Apesar de sua

simplicidade, a introdução do Z_c melhora muito o desempenho de alta frequência do modelo (SHI *et al.*, 2011).

Landes estendeu ainda mais o modelo arterial de RCR, incorporando o efeito inercial do fluxo sanguíneo em um termo L , equivalente a indutância no circuito elétrico, formando uma configuração de quatro elementos RLRC (FIGURA 4). A inclusão do termo L , também chamado de inertância, ajuda a melhorar ainda mais a precisão da impedância do vaso na faixa de frequência média. Vários estudos *in vivo* foram realizados para comparar a precisão de modelagem dos modelos RC, RCR, RLRC, e foi demonstrado que o modelo RLRC reproduz melhor o caráter dos dados de impedância vascular (DESWYSEN *et al.*, 1980; SHARP *et al.*, 2000). No entanto, com mais elementos incluídos, a identificação dos parâmetros do modelo se torna uma dificuldade (SHI *et al.*, 2011).

Figura 4 - Modelos para o sistema cardiovascular. (a) Modelo RC (*Windkessel*). (b) Modelo RCR. (c) Modelo RLRC



Fonte: Rachid, 2017

Modelos vasculares mais complexos com 5, 6 e 7 elementos também são encontrados na literatura, nos quais elementos extras R , C e L foram incluídos para descrever características dinâmicas das veias. Apesar de modelos com muitos elementos serem propostos como um modelo de compartimento único, *i.e.*, onde todo o sistema cardiovascular é descrito como uma combinação única de RLC, é possível interpretá-lo como uma conexão em série de diferentes modelos para cada subsistema da rede vascular (SHI *et al.* 2011). Nesse último caso, considera-se o modelo como multi-compartimental, onde cada compartimento representa parte do sistema cardiovascular, frequentemente com componentes elétricos semelhantes, mas com valores personalizados e mais específicos de RLC para cada uma dessas partes.

Os modelos de múltiplos compartimentos foram desenvolvidos para lidar com as deficiências do modelo mono-compartimento, no qual a distribuição interna da pressão e do fluxo sanguíneo em diferentes segmentos dos vasos não são computados. Noodergraaf e Avolio foram os primeiros autores a proporem modelos multi-compartimentos reconhecidos de toda a rede arterial. Nestes modelos, a vasculatura sistêmica é particionada em vários segmentos e cada um deles é descrito por sua própria resistência R , complacência C e inertância L , dependendo das características dos vasos modelados. A partir disso, os segmentos são conectados para formar o modelo completo de toda a rede vascular (SHI *et al.*, 2011).

A compartimentalização do sistema pode ser avaliada pelas necessidades particulares de cada estudo, mas cada compartimento deve ter sua própria derivação dos modelos RCL de acordo com o local. Por exemplo, um vaso não pode ser modelado da mesma maneira que uma válvula cardíaca (DINIZ, 2019). Os modelos mais simples de válvulas cardíacas utilizados nos estudos OD, apresentam as válvulas como um diodo mais uma resistência linear ou não linear (SHI *et al.*, 2011).

Já o coração, de um ponto de vista puramente mecânico, pode ser modelado como uma bomba que leva um fluido a baixa pressão para uma região onde a pressão é maior. Desta maneira, a bomba realiza um trabalho sobre o fluido com uma taxa que é dada pelo produto do fluxo sanguíneo pela diferença de pressão (BLANCO e FEIJÓO, 2011).

Existem numerosos estudos sobre a caracterização quantitativa do coração como bomba, onde a maioria deles foca na representação da pressão dentro do modelo. Suga *et al.* (1973) propuseram o modelo de elastância variável, onde a pressão dos ventrículos é apresentada em função da elastância ventricular e da alteração do volume ventricular do seu valor não estressado. Já no estudo de Zacek e Krause (1996), a pressão ventricular foi obtida através do cálculo de força muscular. Werner *et al.* (2002) calcularam essa pressão com base na lei de Laplace assumindo que as câmaras do coração são esféricas.

Outro modelo mais simples para o coração é usar uma equação exponencial para definir o débito cardíaco como função da pressão atrial, com detalhes da dinâmica ventricular completamente negligenciados (CAVALCANTI e DI MARCO, 1999). No entanto, devido à sua estrutura de modelo concisa e claro significado físico, o modelo de elastância variável continua sendo o mais popular. Além de seu uso original como descritor do desempenho do

ventrículo esquerdo, o modelo de elastância variável também foi estendido para aplicabilidade à simulação da dinâmica atrial (SHI *et al.* 2011).

Muitos modelos 0D integrados foram desenvolvidos através da montagem de modelos de componentes do sistema vascular, coração e válvulas cardíacas, de acordo com as necessidades de estudos específicos. Os modelos de sistema mais simples representam toda a vasculatura como *Windkessels* de dois elementos ou três elementos, enquanto os modelos mais abrangentes apresentam vários compartimentos, incluindo câmaras e válvulas do coração. Devido a sua versatilidade, os modelos 0D são amplamente utilizados em várias áreas dos estudos cardiovasculares, desde pesquisas básicas em fisiologia cardiovascular até medicina astronáutica e análise de projetos de órgãos artificiais cardiovasculares, dependendo do seu desenvolvimento (SHI *et al.*, 2011).

Entretanto, os modelos 0D tem suas limitações. Estes assumem uma distribuição uniforme das variáveis fundamentais (pressão, vazão e volume) dentro de qualquer compartimento específico do modelo a qualquer instante de tempo. Os modelos de maiores dimensões, 1D, 2D e 3D, foram desenvolvidos de forma a assimilar a variação desses parâmetros no espaço.

No contexto da mecânica cardiovascular, os modelos 1D têm a importante facilidade de representar os efeitos da transmissão de ondas de pulso na vasculatura: são importantes na aorta e nas artérias sistêmicas maiores. Já os modelos 2D consideram a variação radial da velocidade em um tubo axissimétrico. As soluções 3D são necessárias para calcular padrões complexos de fluxo, por exemplo, nos ventrículos, ao redor de válvulas cardíacas, perto de bifurcações ou em qualquer região com fluxos vórtices ou separados. Geralmente, os modelos 3D são aplicados em uma estrutura específica, sendo muito importantes para interesses fisiológicos ou patológicos (DINIZ, 2019).

A seleção da dimensionalidade apropriada na representação de um modelo, de 0D a 3D, depende dos objetivos e da precisão exigida do estudo. Modelos 0D, em geral, são utilizados para fornecer percepções quantitativas da dinâmica cardiovascular global, pois as abordagens de alta dimensão têm uma estrutura complexa e, portanto, são limitadas a estudos locais (LIANG e LIU, 2005; SHI *et al.*, 2011). Dessa forma, os modelos 0D são particularmente interessantes para o estudo de distribuição de fármacos através do sistema cardiovascular como um todo.

Este presente estudo utiliza um modelo 0D multi-compartimental, aliados a modelos farmacocinéticos, com toda a fundamentação teórica e matemática abordadas no Capítulo 3.

2.3 Definições de farmacocinética

De modo a entender e controlar a ação terapêutica dos fármacos no corpo humano, é necessário saber quanto desses fármacos chegam ao seu local de ação e como isso ocorre. A farmacocinética é a ciência responsável por esse estudo, que foca no movimento e na concentração de uma substância química no interior de um organismo vivo (BRUNTON *et al.*, 2012).

Os principais conceitos de farmacocinética foram introduzidos por Dost e a partir de seu trabalho, Nelson introduziu os quatro conceitos que formam os pilares da farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção. Nelson fez ampla referência ao trabalho pioneiro de Toerell, o primeiro a utilizar modelagem matemática para prever o comportamento dos xenobióticos (substâncias químicas não-naturais) no corpo humano (LINDAUER, 2010).

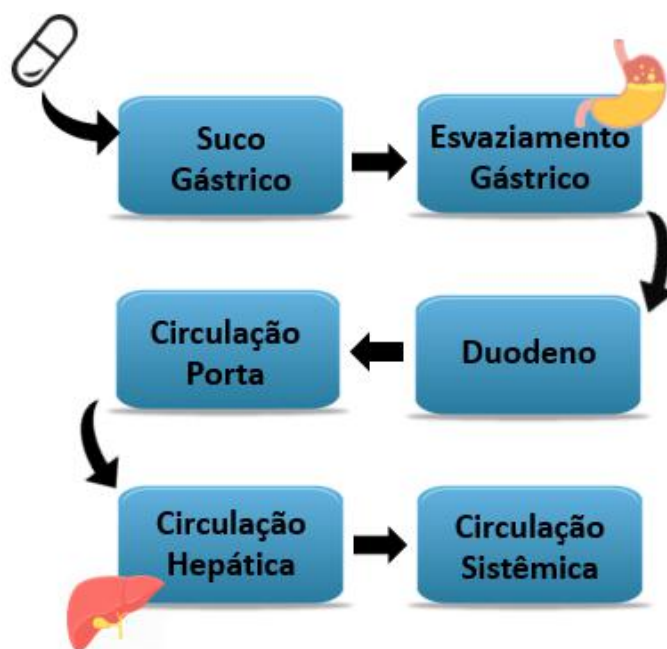
Os conceitos introduzidos por Nelson são a base da farmacocinética moderna baseada em modelos. Dessa forma, esta seção está estruturada de modo a primeiramente explicar conceitualmente cada um deles e posteriormente discorrer sobre os modelos matemáticos já desenvolvidos na área de farmacocinética.

2.3.1 Absorção e distribuição

A absorção consiste na transferência do fármaco do seu local de administração para a circulação sanguínea. Os médicos geralmente interessam-se mais pela biodisponibilidade, termo usado em absorção para descrever a porcentagem na qual uma dose de fármaco chega a seu lugar de ação. Por exemplo, um fármaco administrado via oral precisa ser absorvido pelo trato gastrointestinal, mas a absorção final pode ser limitada por diversos fatores, como características específicas do fármaco e do paciente. Em seguida, o fármaco absorvido é levado até o fígado através da veia porta, onde pode ocorrer metabolismo e excreção biliar antes que este chegue a circulação sistêmica. Por esta razão, uma fração da dose administrada e absorvida do fármaco será inativado ou desviada no intestino ou no fígado antes de chegar aos seus locais

de ação, diminuindo sua biodisponibilidade. A Figura 5 sintetiza as etapas que os xenobióticos administrados via oral atravessam até chegar a circulação sistêmica.

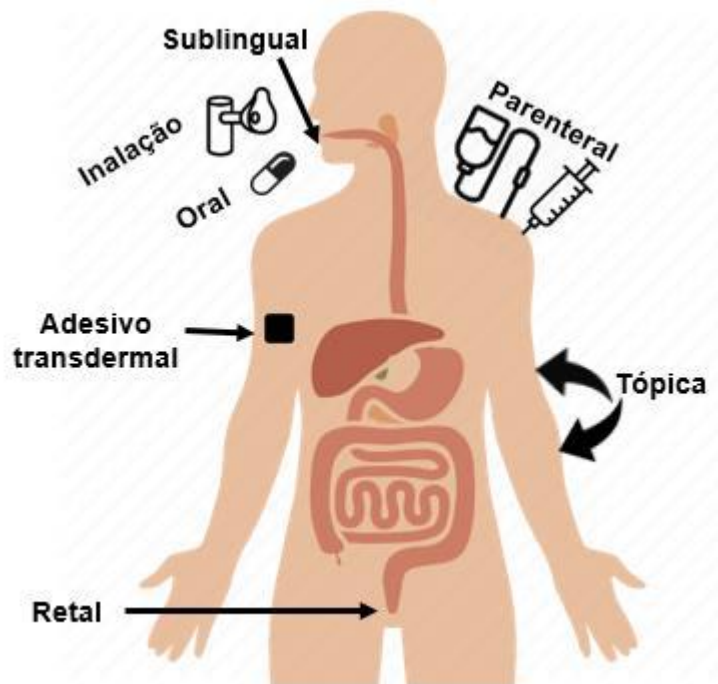
Figura 5 - Percurso do fármaco administrado via oral até chegada na circulação sistêmica



Se a capacidade metabólica ou excretora do fígado e do intestino for grande para o fármaco, a biodisponibilidade será reduzida significativamente. Outros fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos, principalmente relacionadas a disfunções hepáticas, podem influenciar a biodisponibilidade de um fármaco. Dessa forma, a escolha da via de administração a um paciente deve se basear no conhecimento dessas condições. A administração do fármaco por vias parenterais (intravenosa, intramuscular ou subcutânea, por exemplo) tem algumas vantagens em relação a administração oral. A biodisponibilidade é mais rápida, ampla e precisa. No caso de injeções intravenosas por exemplo, como o fármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea, considera-se que não há absorção, tornando a biodisponibilidade a máxima possível (BRUNTON *et al.*, 2012). A Figura 6 sumariza as principais vias de administração de fármacos.

Depois da absorção ou administração sistêmica na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticiais e intracelulares. Para um produto químico se transferir do plasma sanguíneo para os tecidos, ele deve atravessar a camada celular endotelial que reveste

Figura 6 - Vias de administração de um fármaco



os capilares para entrar no interstício e depois atravessar a membrana plasmática para entrar no meio intracelular (DIX, 2001).

Fatores que influenciam a taxa de liberação e quantidade potencial de fármaco em cada tecido incluem o fluxo sanguíneo regional, volume do tecido, permeabilidade capilar e a afinidade do produto químico com o tecido em relação ao sangue.

A primeira fase da distribuição (fase inicial), é influenciada principalmente pelo fluxo sanguíneo para os tecidos, de forma que os órgãos mais irrigados como fígado, rins e cérebro recebem a maior parte do fármaco. Já a segunda fase da distribuição é influenciada pela afinidade relativa do fármaco com o tecido, representado pelo coeficiente de partição (β):

$$\beta = \frac{\text{Concentração do fármaco no tecido}}{\text{Concentração do fármaco no plasma}} \quad (2.7)$$

Na primeira fase de distribuição, tecidos que recebem um fluxo sanguíneo alto podem atingir altas concentrações do xenobiótico, embora o coeficiente de partição tecidual para o

fármaco seja baixo. Da mesma forma, tecidos que são perfundidos lentamente (por exemplo, adiposo) podem atingir uma baixa concentração do produto químico na fase inicial da distribuição, mesmo que o coeficiente de partição do tecido para esse fármaco seja muito alto. No entanto, na segunda fase de distribuição (fase final), o fármaco se redistribui para os tecidos com base nos coeficientes de partição e o produto químico é mais concentrado em tecidos que possuem valores relativamente altos para este parâmetro (BRUNTON *et al.*, 2012).

Quando um produto químico é absorvido e a distribuição é concluída, sua concentração no sangue depende da quantidade absorvida e a extensão da distribuição do tecido. O volume de distribuição (Vd) é um importante parâmetro farmacocinético que relaciona a quantidade de substâncias químicas no corpo à sua concentração no plasma, descrito pela fórmula:

$$Vd = \frac{\text{Quantidade do fármaco no corpo}}{\text{Concentração no plasma}} \quad (2.8)$$

Por exemplo, um produto químico que é sequestrado em um tecido particular terá uma baixa concentração no plasma e um alto volume de distribuição correspondente, significando que a distribuição foi bem sucedida e a maior parte dos fármacos conseguiu ser transferida aos tecidos (DIX, 2001).

A absorção e distribuição de qualquer produto químico é realizada no nível dos capilares. A fina membrana dessas estruturas permite a troca de moléculas da corrente sanguínea para o tecido e vice-versa. Isso significa que quanto maior a área de superfície de um tecido, melhor a absorção e distribuição nele. Além disso, o tamanho dos poros das células pode melhorar ou diminuir a quantidade de produtos químicos que atravessam sua membrana. Nos rins, por exemplo, os poros são consideravelmente maiores que os de outras células do corpo. Isso aumenta a quantidade de moléculas que podem ser transferidas do sangue para o rim, auxiliando na remoção de toxinas do sistema (DINIZ, 2019).

2.3.2 Eliminação de fármacos

Ao mesmo tempo que ocorre a distribuição, o fármaco está sendo removido da corrente sanguínea, principalmente pelo fígado e rins, no processo denominado eliminação (DI e KERNS, 2015). A eliminação de medicamentos refere-se à remoção irreversível de

medicamentos do corpo e abrange tanto a excreção, referente à saída de forma inalterada do organismo e a biotransformação (ou metabolismo), processo pelo qual o medicamento é convertido bioquimicamente a um metabólito (BOUSSERY *et al.*, 2015).

O rim é o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e dos seus metabólitos. Ele funciona como filtro, com o objetivo de eliminar os produtos e toxinas do sangue e excretá-los através da urina. A depuração eficiente é promovida por uma alta taxa de fluxo de sangue para os rins (20% do fluxo total de sangue no corpo). Outras rotas de excreção minoritárias incluem saliva, suor e ar expirado.

A maioria dos medicamentos precisa passar pelas membranas biológicas para alcançar seu local de ação. Portanto, grande parte dos medicamentos possui características lipofílicas e são apenas parcialmente ionizados nos valores de pH encontrados no organismo. Essa característica limita a ação do rim, já que compostos com essas características são reabsorvidos pela circulação sistêmica após passagem pelos túbulos renais. Para esses compostos, a biotransformação em metabólitos de natureza mais hidrofílica é essencial, porque permite sua excreção pelos rins. A biotransformação ocorre principalmente no fígado, mas também pode ocorrer na mucosa intestinal e pulmões, por exemplo (BRUNTON *et al.*, 2012).

Um parâmetro importante da farmacocinética associado a eliminação de fármacos é a depuração (Cl, do inglês *clearance*). Ele indica o quão rápido o composto é extraído da circulação sistêmica e eliminado. A depuração ocorre principalmente nos dois órgãos associados a eliminação: o rim e o fígado. Embora existam parâmetros que indiquem a depuração de cada um deles separadamente, o termo de depuração sistêmica (Cl_s) é usado para indicar a depuração total.

Outro parâmetro importante é o tempo de meia vida ($t_{1/2}$), definido como o tempo para que a concentração de um composto na circulação sistêmica diminua pela metade. Ele pode ser calculado a partir de outros dois parâmetros já citados, a depuração (Cl) e o volume de distribuição (Vd), através da Equação (2.9):

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / Cl \quad (2.9)$$

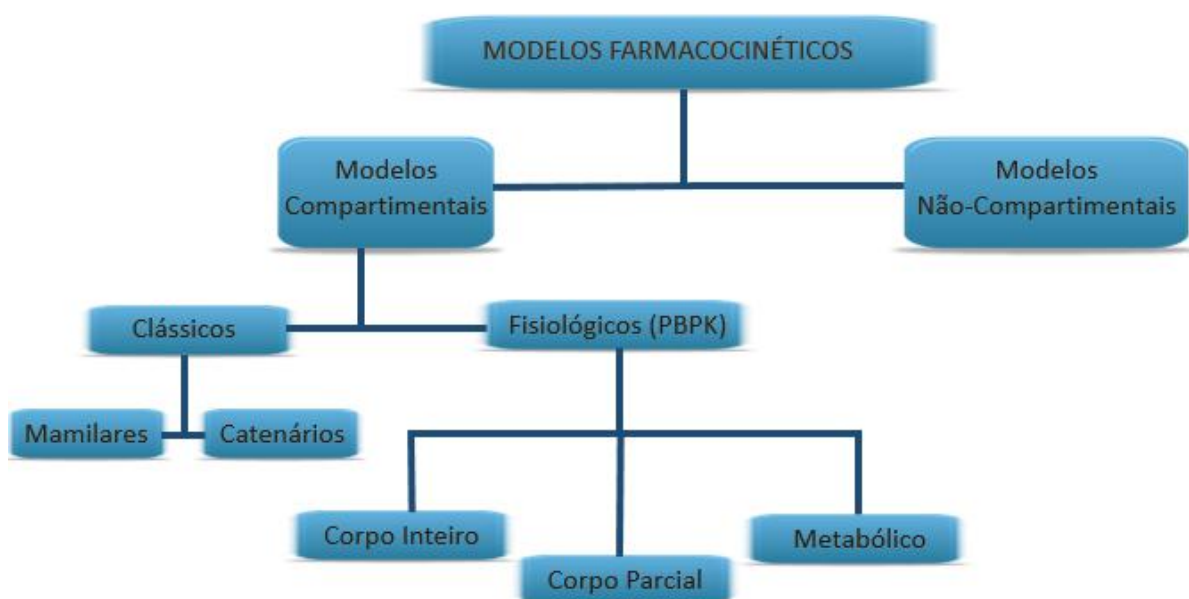
A meia-vida permite uma estimativa de quantas vezes o composto precisa ser readministrado para manter a concentração terapêutica desejada (DI e KERNS, 2015).

2.3.3 Modelos Farmacocinéticos

Na maioria dos livros de medicina, a definição de farmacocinética não envolve os termos de modelagem matemática. Entretanto, em um dos primeiros livros importantes sobre o assunto, Rescigno e Segre definem farmacocinética como "o estudo das concentrações de drogas em diferentes tecidos e a construção de modelos matemáticos adequados para interpretar tais fenômenos", mostrando que apesar dos conceitos fisiológicos serem importantes, a matemática é fundamental para essa ciência (MASSART, 1998).

Os modelos geralmente descrevem a alteração da concentração de um produto químico no sangue (ou plasma) com o tempo. Existem duas abordagens básicas para caracterizar a farmacocinética de um produto químico no corpo: não-compartmental e compartmental, este último podendo ser subdividido em abordagem clássica e abordagem fisiológica (DIX, 2001). A Figura 7 apresenta um fluxograma baseado nos tipos de classificações dos modelos farmacocinéticos existentes, que serão melhor abordados nas próximas seções.

Figura 7 - Tipos de modelos farmacocinéticos desenvolvidos



Os modelos não-compartimentais, como o nome sugere, não compartimentam o corpo em segmentos a serem modelados separadamente (DINIZ, 2019). Estes são frequentemente baseados em princípios de análise de sistemas lineares, em vez de estruturas anatômicas ou propriedades fisiológicas (VENG-PEDERSEN, 2001). Eles são usados principalmente para derivar algumas propriedades, como por exemplo a estimativa da área sob curva de concentração plasmática (AUC), uma medida indireta de biodisponibilidade, com integração matemática de dados experimentais.

Embora úteis para descrição e interpolação de dados, os modelos não compartimentados não levam em consideração a fisiologia e, portanto, os parâmetros do modelo não apresentam interpretações fisiológicas. Portanto, é difícil prever e extrapolar a farmacocinética com modelos não compartimentados quando ocorrem alterações fisiológicas. No entanto, eles podem ser adjuvantes úteis para modelos farmacocinéticos fisiológicos no sentido de fornecer métodos matemáticos gerais aplicáveis (PENG e CHEUNG, 2009).

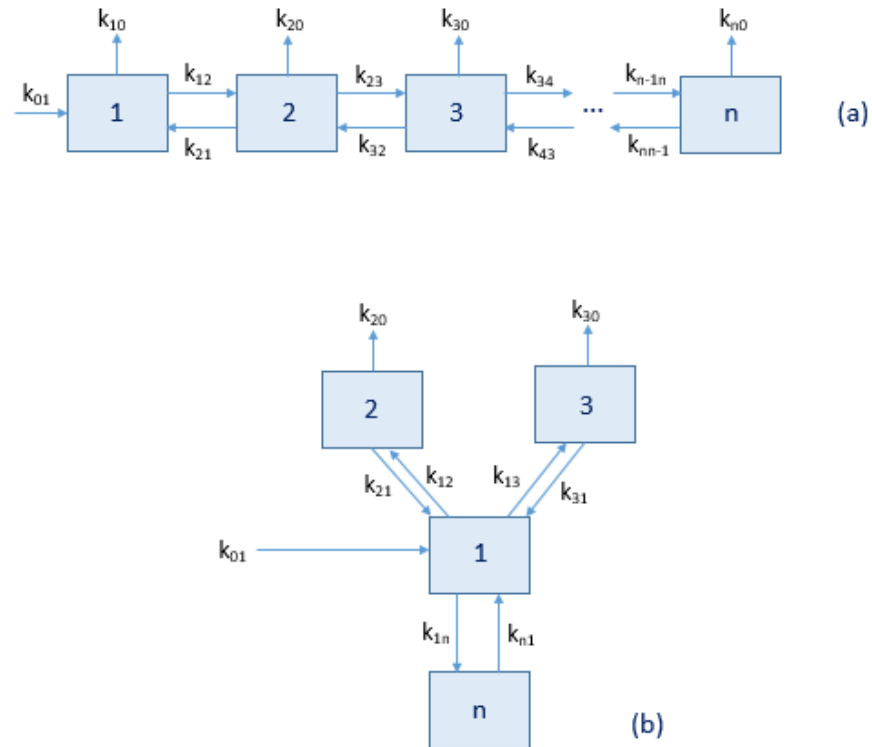
Os modelos farmacocinéticos compartimentais representam o corpo humano como compartimentos discretos, onde cada um deles possui sua própria descrição matemática. Além disso, a circulação de produtos químicos entre compartimentos, incluindo os processos de absorção e eliminação também são modelados (DIX, 2001).

Como mencionado anteriormente, os modelos compartimentais podem ser classificados em modelos clássicos e fisiológicos. O primeiro pode relacionar seus parâmetros com processos fisiológicos, mas não reflete necessariamente todas as entidades funcionais do organismo. Por outro lado, os modelos fisiológicos são baseados em compartimentos bem definidos e estruturados, interconectados por fluxo sanguíneo, fluxo linfático ou outros fluxos bioquímicos, e são os modelos mais abrangentes (PENG e CHEUNG, 2009).

Modelos clássicos podem ser subdivididos em dois tipos: modelo de compartimento mamilar e catenário, conforme a Figura 8. Um modelo mamilar consiste em um compartimento central interagindo com vários compartimentos periféricos ao seu redor, enquanto o modelo catenário é composto por uma cadeia de compartimentos interconectados.

O modelo farmacocinético de base fisiológica, do inglês PBPK- *Physiologically Based Pharmacokinetics*, foi introduzido por Haagard (1924). O conceito era dividir o corpo em compartimentos fisiologicamente relevantes, como órgãos principais, e formular uma equação

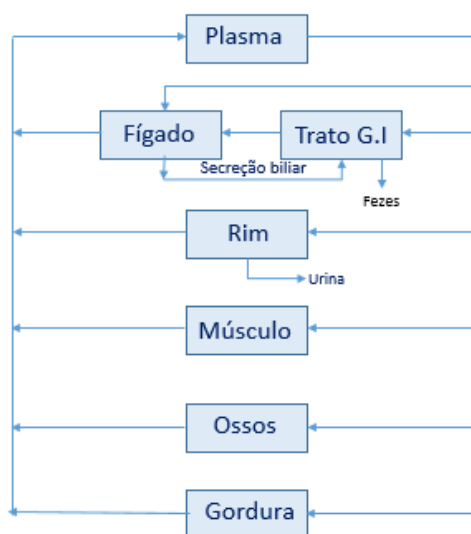
Figura 8 - Modelos compartimentais clássicos. (a) Modelo catenário; (b) Modelo mamilar



diferencial de balanço de massa para cada compartimento, descrevendo o destino da substância dentro desse compartimento. O modelo PBPK é um modelo compartimental, mas difere dos modelos compartimentais clássicos, pois os compartimentos representam os espaços reais de tecidos e órgãos e volumes físicos onde os processos fisiológicos, físico-químicos e bioquímicos são descritos matematicamente. Os modelos PBPK incluem os três tipos a seguir:

- Modelos PBPK de corpo inteiro usando um conceito de circulação em circuito fechado (NESTOROV, 2003);
- Modelos parciais de PBPK de sistemas isolados do corpo, como por exemplo trato gastrointestinal. (WILLMANN *et al.*, 2004);
- Modelos metabólicos de PBPK que descrevem a eliminação hepática de medicamentos usando parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como por exemplo, fluxo sanguíneo hepático, depuração intrínseca, ligação a proteínas (LIU e PANG, 2006).

Figura 9 - Exemplo de um modelo PBPK. Os compartimentos representam tecidos e órgãos; setas representam o suprimento de sangue.



A descrição matemática do balanço de massa para cada compartimento, *i.e* tecidos ou órgãos, pode variar de acordo com os mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos. Por exemplo, as equações lineares ou de Michaelis-Menten podem ser usadas para descrever o metabolismo do fígado.

A inclusão ou exclusão de tecidos nos modelos deve ser julgada em relação ao seu impacto no curso do tempo do equilíbrio de massa corporal e nas aplicações do modelo. Dentro de cada compartimento, as equações matemáticas são derivadas da lei da transferência de massa. As equações diferenciais ordinárias lineares são a descrição mais comum dos processos farmacocinéticos nos modelos de PBPK com a suposição de que cada tecido ou órgão serviu como um único compartimento bem homogêneo.

Dentro dessas equações, existem vários parâmetros que requerem especificação e estimativa. Os modelos PBPK possuem dois grupos de parâmetros: parâmetros farmacológicos e fisiológicos específicos. Parâmetros farmacológicos típicos incluem coeficientes de partição, constantes de taxa de eliminação e absorção e constantes de ligação às proteínas plasmáticas. Seus valores podem ser estimados por experimentos *in vitro* e *in vivo* ou cálculos teóricos baseados em relações quantitativas de estrutura e propriedade ou escala alométrica. Os parâmetros fisiológicos incluem débito cardíaco, taxas de fluxo sanguíneo regional e tecidual,

volumes de sangue se diferentes tecidos e outros parâmetros alométricos (PENG e CHEUNG, 2009).

É importante salientar que a via de administração é uma entrada importante em qualquer modelagem de PBPK. Cada rota conduzirá um produto químico através de diferentes tecidos com propriedades distintas e, portanto, parâmetros fisiológicos distintos. Por exemplo, uma ingestão oral forçará a droga a sofrer o chamado efeito de primeira passagem, que consiste em levar a droga através do sistema portal a ser metabolizado no fígado, o que pode reduzir significativamente sua biodisponibilidade (DINIZ, 2019).

Em suma, a farmacocinética é amplamente abordada na literatura, bem como seus modelos. No entanto, estudos envolvendo o acoplamento dessa ciência com a mecânica dos fluidos e noções de balanço e transferência de massa são escassos. O trabalho de Diniz (2019) utiliza-se destes conceitos considerando um fármaco administrado por via intravenosa. Este estudo faz uso de modelos farmacocinéticos fisiológicos (PBPK) em seu desenvolvimento, considerando a administração por via oral. Todas as equações e parâmetros utilizados são apresentados no Capítulo 3.

2.4. Simulador de processos EMSO

Neste trabalho todas as simulações do sistema cardiovascular foram realizadas através do EMSO, *Environment for Modelling, Simulation and Optimisation*, desenvolvido por Soares e Secchi (2003). O EMSO é um ambiente gráfico capaz de modelar processos dinâmicos ou estacionários, selecionando e conectando blocos (*devices*) com diversos modelos (*models*).

A linguagem do EMSO propõe três entidades principais: *models*, *devices* e *flowsheets*. O processo a ser modelado é chamado de *flowsheet*, o qual é composto por um conjunto de *devices* interconectados. Cada *device* é composto por uma descrição matemática, chamada de *model*. Portanto, *models* são descrições matemáticas, um *device* é uma atribuição de um *model*, que compõem o *flowsheet* (SOARES e SECCHI, 2003). A linguagem é orientada a objeto, permitindo ao usuário desenvolver modelos complexos partindo de pequenos modelos. A linguagem do EMSO fornece níveis ilimitados de modelagem, uma vez que um *model* pode ter “*sub-models*” que por sua vez também podem ter “*sub-models*” próprios. Esta linguagem

permite ao usuário escrever modelos matemáticos quase como se fossem escritos no papel (SOARES, 2007).

Os parâmetros, variáveis, equações e condições iniciais na simulação do EMSO são definidos dentro dos *models*. Os parâmetros são características constantes que geralmente modelos físicos possuem e tais valores são definidos previamente. No EMSO, é necessário que o parâmetro seja declarado, definindo as características do parâmetro em questão. As variáveis, por sua vez, ao contrário dos parâmetros, são o resultado da simulação e descrevem o comportamento do modelo. Nesta linguagem, as variáveis são declaradas de maneira parecida com os parâmetros e a diferenciação de variáveis de saída e entrada é feita usando a denominação de OUTLET e INLET. Esta denominação é usada também em outros atributos na linguagem EMSO. Já as equações, estas descrevem o comportamento das variáveis de um *model*. Um *model* pode ter qualquer número de equações, inclusive nenhuma. No EMSO, uma equação é uma relação de igualdade entre duas expressões e não uma relação de atribuição. Devido a isso, a ordem que as equações são declaradas não importa. Na maioria dos sistemas dinâmicos é preciso setar condições iniciais, assim, no EMSO essas condições iniciais são definidas como as equações. A Figura 10 ilustra um exemplo de um *model* e suas características (SOARES, 2007).

Figura 10 - Exemplo de especificação de um *model*

```
1  using "StreamMCV";
2
3  Model Heart_Valve
4  ATTRIBUTES
5      Pallete = true;
6      #ICON
7      Brief = "Model for the heart valves";
8
9  PARAMETERS
10     L as inductance (Brief="Circuit Indutance");
11     R as resistance (Brief="Vessel Resistance");
12
13  VARIABLES
14     in INLET as StreamMCV;
15     out OUTLET as StreamMCV;
16
17
18  EQUATIONS
19
20     L*diff(OUTLET.Q)+R*OUTLET.Q=0.5*(INLET.P-OUTLET.P)*(1+tanh((INLET.P-OUTLET.P)*100/'mmHg
21
22     INLET.Q=OUTLET.Q;
23
24     INLET.X=OUTLET.X;
25
26 end
27
```

Os *devices* têm seu comportamento definido dependendo do *model* atribuído a ele. Diferentes *devices* podem ter o mesmo *model* atribuído, porém é importante esclarecer que o fato de *devices* diferentes terem o mesmo *model* não os torna iguais, já que cada *device* pode ser conectado de maneiras diferentes dentro de um *flowsheet*. As Figuras 11 e 12 exemplificam esta relação entre *devices* e suas conexões em *flowsheets*. Na Figura 11 é observada a atribuição de um *model* (à direita) à um *device* (à esquerda). Já na Figura 12, são observadas as conexões dos *devices* em si, na qual a nomenclatura INLET e OUTLET é usada para definir a ordem das conexões, dando um sentido ao fluxo correto da simulação (SOARES e SECCHI, 2003).

Figura 11 - Exemplo de *models* sendo atribuídos à *devices*

```

1  using "Modelos/Large_Vessel";
2  using "Modelos/Arterioles";
3  using "Modelos/HeartValve";
4  using "Modelos/Atrium";
5  using "Modelos/Ventricle";
6  using "Modelos/Lungs_Vessel";
7  using "Modelos/Venules";
8  using "Modelos/Tissues";
9  using "Modelos/Upper_Body_Veins";
10
11  ▾ FlowSheet CV_PBPk
12
13  DEVICES
14
15      #Lungs_Vessels
16      pulmonary_artery  as Lungs_Vessel;
17      pulmonary_vein    as Lungs_Vessel;
18
19      #Large_Vessels
20      systemic_arteries  as Lungs_Vessel;
21      inferior_veins     as Large_Vessel;
22      superior_veins     as Upper_body_veins;
23      inferior_vena_cava as Large_Vessel;
24      superior_vena_cava as Large_Vessel;
25
26      #Microcirculation
27      arterioles as Wind_Kessel2;
28      venules    as Venules;
29
30      #Heart Chambers
31      right_atrium    as Atrium;
32      left_atrium     as Atrium;
33      right_ventricle as Ventricle;
34      left_ventricle  as Ventricle;
35

```

O EMSO é uma ferramenta muito eficiente quando se trata de resolver problemas dinâmicos em larga escala, sendo capaz de fazer uso de álgebra linear. Na verdade, não existem limites para o tamanho do problema a não ser a memória do computador. Com a utilização do EMSO, é fácil resolver problemas de processos descontínuos por natureza, modelando sistemas discretos/contínuos (híbridos) lançando mão de equações condicionais. Além de simulação

dinâmica e estacionária, o EMSO possui ambientes específicos para a realização de otimizações, estudos de caso e análise de sensibilidade (SOARES, 2007).

Figura 12 - Exemplo de conexões de *devices* em um *flowsheet*

```

48 CONNECTIONS
49 #Small Circulation
50 pulmonary_artery.OUTLET to pulmonary_vein.INLET;
51 pulmonary_vein.OUTLET to left_atrium.INLET;
52
53 #Heart
54 left_atrium.OUTLET to mitral.INLET;
55 mitral.OUTLET to left_ventricle.INLET;
56 left_ventricle.OUTLET to aortic.INLET;
57 aortic.OUTLET to systemic_arteries.INLET;
58
59 #Sistemic Circulation
60 systemic_arteries.OUTLET to arterioles.INLET;
61 arterioles.OUTLET to tissue.INLET;
62 tissue.OUTLET to venules.INLET;
63
64 #*Superior Circulation*#
65 injection.OUTLET to superior_veins.INLET2;
66 venules.OUTLET1 to superior_veins.INLET1;
67 superior_veins.OUTLET to superior_vena_cava.INLET;
68 superior_vena_cava.OUTLET to mixer.INLET1;
69
70 #Inferior Circulation
71 venules.OUTLET2 to inferior_veins.INLET;
72 inferior_veins.OUTLET to inferior_vena_cava.INLET;
73 inferior_vena_cava.OUTLET to mixer.INLET2;
74
75 #Heart again
76 mixer.OUTLET to right_atrium.INLET;
77 right_atrium.OUTLET to tricuspide.INLET;
78 tricuspide.OUTLET to right_ventricle.INLET;
79 right_ventricle.OUTLET to pulmonary.INLET;
80 pulmonary.OUTLET to pulmonary_artery.INLET;

```

3 METODOLOGIA

3.1 Modelos do sistema cardiovascular

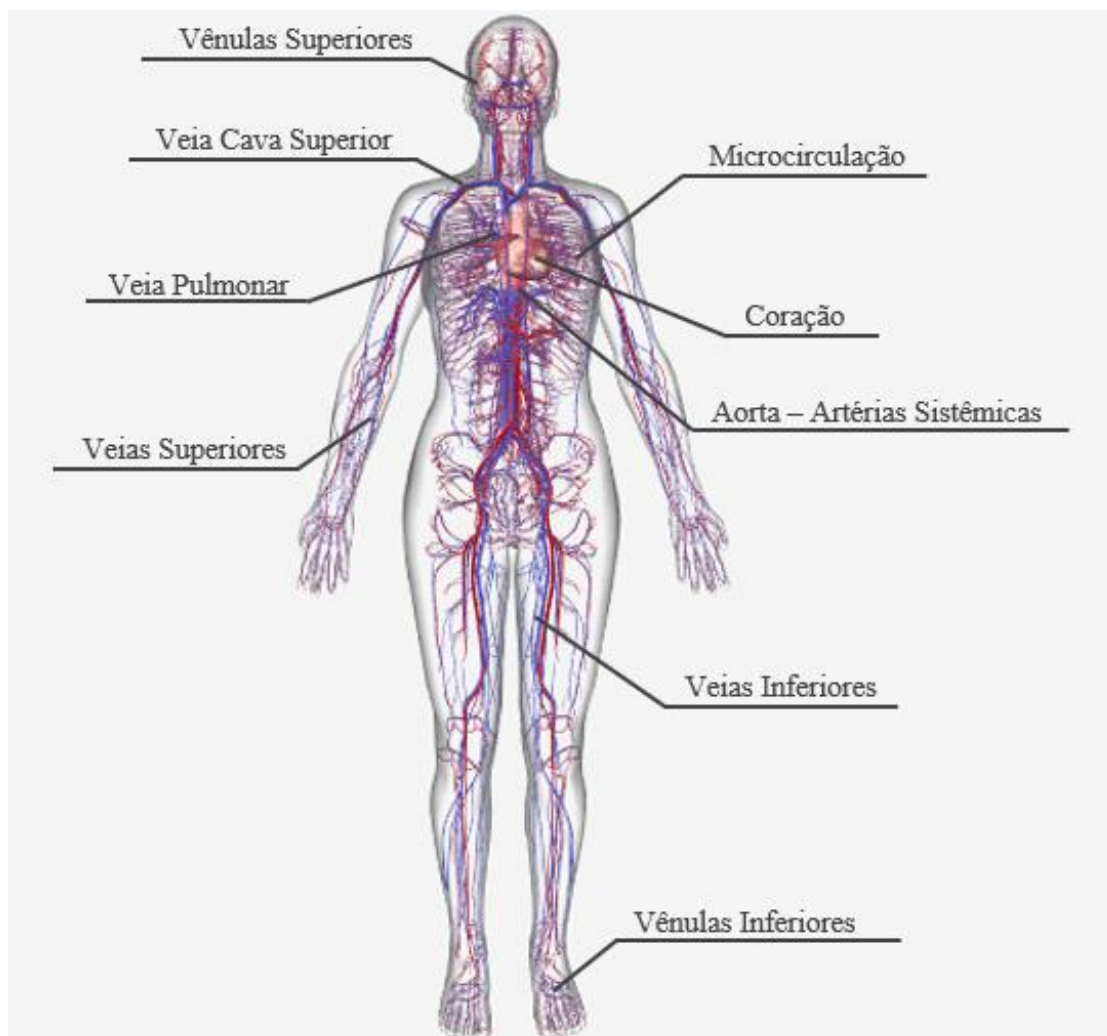
Como mencionado anteriormente, o presente estudo aplica modelos matemáticos que descrevem o sistema cardiovascular, através do simulador EMSO. Esta abordagem permite aplicar conceitos de engenharia na representação simplificada do sistema cardiovascular humano.

Para uma abordagem considerando um fluxograma de blocos, o sistema cardiovascular foi dividido em quatro categorias: câmaras cardíacas, válvulas cardíacas, grandes vasos e microcirculação. Estas categorias por sua vez, foram divididas em blocos, ilustrados na Tabela 1 e na Figura 13. Estes blocos representam peças importantes do sistema cardiovascular e possuem equações matemáticas próprias que descrevem seu comportamento. A Figura 14 exibe a ordem dos blocos que representa o caminho percorrido pelo sangue durante o ciclo cardíaco.

Tabela 1 - Classificação de categorias

Categorias	Blocos
Câmaras Cardíacas	Átrio Direito
	Átrio Esquerdo
	Ventrículo Direito
	Ventrículo Esquerdo
Válvulas Cardíacas	Pulmonar
	Mitral
	Tricúspide
	Aórtica
Grandes Vasos	Artéria Pulmonar
	Veia Pulmonar
	Artérias Sistêmicas
	Veias Inferiores
	Veia Cava Inferior
	Vênulas Inferiores
	Veias Superiores
	Veia Cava Superior
Microcirculação	Vênulas Superiores
	Arteriolas e Capilares

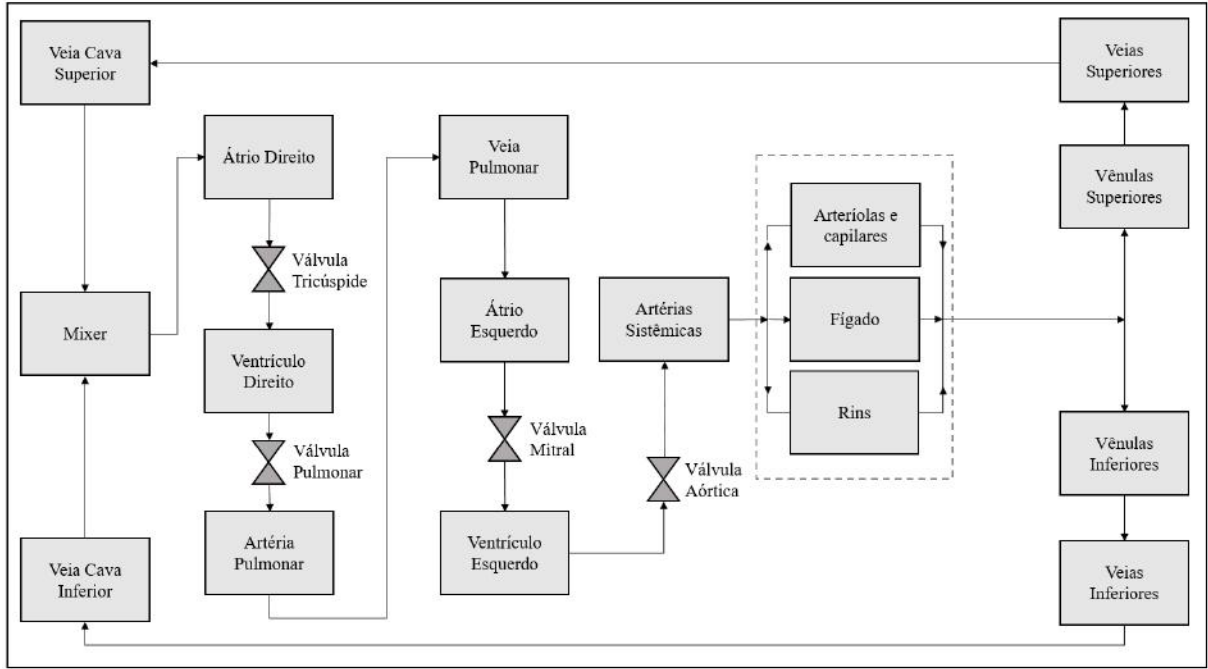
Figura 13 – Representação do sistema cardiovascular.



Fonte: BioDigital, 2020

Dentro do EMSO, cada bloco da Figura 14 é um device, que corresponde a um equipamento de processo químico e se conecta com outros devices de acordo com o ciclo cardíaco. Cada device possui um modelo matemático atribuído de acordo com sua categoria. É importante pontuar que apesar do fígado e rim estarem representados separadamente na Figura 14 devido a sua importância no modelo farmacocinético, suas taxas de metabolismo e excreção foram consideradas nos balanços de massa no *device* das arteríolas e capilares no simulador. Os modelos matemáticos das quatro categorias usadas para descrever os blocos serão descritos nas próximas seções.

Figura 14 - Representação de blocos do ciclo cardíaco pelo ponto de visto de um processo químico



3.1.1 Modelo das câmaras cardíacas

O modelo da elastância variável foi aplicado para as quatro câmaras do coração: átrio e ventrículo esquerdo e átrio e ventrículo direito. O modelo consiste em funções normalizadas no tempo e com comportamento cossenoidal, que simulam a contração e relaxamento dos átrios e ventrículos durante o ciclo cardíaco. Este modelo é dado pela Equação (3.1):

$$E_{ch}(t) = E_A e_{ch}(t) + E_B \quad (3.1)$$

Sendo E_A a amplitude da elastância, E_B a elastância base e $e_{ch}(t)$ a função cossenoidal que define o comportamento do átrio e do ventrículo no tempo, dada pelas Equações (3.2) e (3.3), respectivamente (DINIZ, 2019).

$$e_a(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[1 - \cos \left(\pi \frac{(t - t_{ac})}{T_{ac}} \right) \right] & t_{ac} \leq t \leq t_{ac} + T_{ac} \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t - t_{ar})}{T_{ar}} \right) \right] & t_{ac} + T_{ac} \leq t \leq T_0 \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t + T_0 - t_{ar})}{T_{ar}} \right) \right] & t_{ar} + T_{ar} - T_0 \leq t \leq t_{ac} \end{cases} \quad (3.2)$$

$$e_v(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[1 - \cos \left(\pi \frac{t}{T_{vc}} \right) \right] & 0 \leq t \leq T_{vc} \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t - T_{vc})}{T_{vr}} \right) \right] & T_{vc} \leq t \leq T_{vc} + T_{vr} \\ 0 & T_{vc} + T_{vr} \leq t \leq T_0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Os parâmetros T_{ar} , T_{ac} , T_{vr} e T_{vc} são a duração do relaxamento e contração dos átrios e ventrículos e o T_0 é a duração total do ciclo cardíaco. Com a definição de elastância, é possível formular uma expressão para a pressão em cada câmara, dada pela Equação (3.4),

$$P(t) = E(t)(V - V_0) + S_{ch} \frac{dV}{dt} \quad (3.4)$$

Onde V_0 representa o volume morto e S_{ch} é o coeficiente de viscosidade da parede cardíaca. Este coeficiente pode ser definido pela Equação (3.5),

$$S_{ch} = \alpha_{ch} |P(t)| \quad (3.5)$$

Onde α_{ch} é uma constante. A variação de volume das câmaras do coração é dada pela variação de vazão volumétrica de entrada e de saída, que pode ser descrita pela Equação (3.6):

$$\frac{dV}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.6)$$

Os subscritos ‘e’ e ‘s’ representam a entrada e a saída do compartimento, respectivamente

3.1.2 Modelo das válvulas cardíacas

O modelo usado para as válvulas cardíacas foi baseado no pressuposto de que as válvulas não apresentam complacência. Entretanto, o modelo RL foi utilizado ao invés do modelo RLC, conforme Equação (3.7). Além disso, foi acoplado um diodo ideal ao modelo RL, permitindo que o fluxo ocorra somente em um sentido e fazendo com que as válvulas respondam com o comportamento de aberto/fechado (DINIZ, 2019).

$$L \frac{dQ_s}{dt} + RQ_s = \frac{1}{2} (P_e - P_s) (1 + \tanh((P_e - P_s) \times 100)) \quad (3.7)$$

3.1.3 Modelo dos grandes vasos

Para os compartimentos que foram modelados como grandes vasos foi empregado o modelo RLC, onde cada bloco possui parâmetros de resistência (R), capacitância (C) e indutância (L). As Equações (3.8) e (3.9) descrevem este modelo.

$$L \frac{dQ_s}{dt} + RQ_s = P_e - P_s \quad (3.8)$$

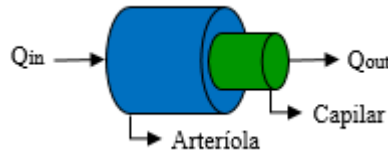
$$C \frac{d}{dt} (P_e - P_{ext}) = Q_e - Q_s \quad (3.9)$$

Sendo P_{ext} a pressão externa, que pode ser considerada constante e retirada do termo diferencial.

3.1.4 Microcirculação

A microcirculação abrange os menores vasos do sistema cardiovascular: as arteríolas e os capilares. O modelo desenvolvido para esta categoria considera que as arteríolas e os capilares estão em série, conforme ilustrado na Figura 15.

Figura 15 – Representação espacial do modelo de microcirculação



O modelo matemático de microcirculação pode ser descrito pelas Equações (3.10) e (3.11).

$$C_a \frac{P_e}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.10)$$

$$(R_a + R_c)Q_s = P_e - P_s \quad (3.11)$$

Onde C_a e R_a são a capacitância e a resistência das arteríolas, respectivamente, e R_c é a resistência dos capilares.

3.2 Modelo farmacocinético fisiológico

Para desenvolver um modelo PBPK é preciso primeiro considerar quais compartimentos do organismo incluir de acordo com o objetivo a ser alcançado. Os compartimentos podem ser órgãos específicos, regiões anatômicas ou tecidos agrupados (DIX, 2001). Neste estudo, consideram-se compartimentos para o corpo inteiro, onde cada um deles representa um bloco do diagrama da Figura 14.

Apesar dos mecanismos de transporte da droga através da camada limite do tecido, bem como sua interação com as moléculas da membrana influenciarem a concentração de um

componente específico na corrente sanguínea, esses efeitos não foram considerados nos modelos deste trabalho. A ideia é fornecer uma abordagem mais geral para o problema, desconsiderando as reações químicas, focando na dinâmica mecânica do medicamento na corrente sanguínea. O modelo PBPK aqui apresentado foi baseado em modelos existentes na literatura (DIX, 2001; DINIZ, 2019).

3.2.1 Modelo de transferência de massa

Para o desenvolvimento do modelo de transferência de massa, o primeiro passo é incluir um balanço de massa para o fármaco, conforme Equação (3.12):

$$\frac{dm}{dt} = X_e \cdot Q_e - X_s \cdot Q_s \quad (3.12)$$

Onde:

$$m = X_s \cdot V \quad (3.13)$$

Substituindo a Equação (3.13) em (3.12), obtém-se:

$$\frac{d(X_s \cdot V)}{dt} = X_e \cdot Q_e - X_s \cdot Q_s \quad (3.14)$$

Onde V é o volume do compartimento, Q a vazão volumétrica e X a concentração do fármaco.

Aplicando a regra da cadeia no termo diferencial, a Equação (3.14) transforma-se em:

$$X_s \cdot \frac{dV}{dt} + V \cdot \frac{dX_s}{dt} = X_e \cdot Q_e - X_s \cdot Q_s \quad (3.15)$$

Onde:

$$\frac{dV}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.16)$$

Substituindo a Equação (3.16) na Equação (3.15):

$$X_s \cdot (Q_e - Q_s) + V \cdot \frac{dX_s}{dt} = X_e \cdot Q_e - X_s \cdot Q_s \quad (3.17)$$

E por fim, tem-se o balanço de final na Equação (3.18):

$$V \cdot \frac{dX_s}{dt} = Q_e \cdot (X_e - X_s) \quad (3.18)$$

O passo seguinte é incluir o balanço de momento linear do sistema, descrito pela Equação (3.19).

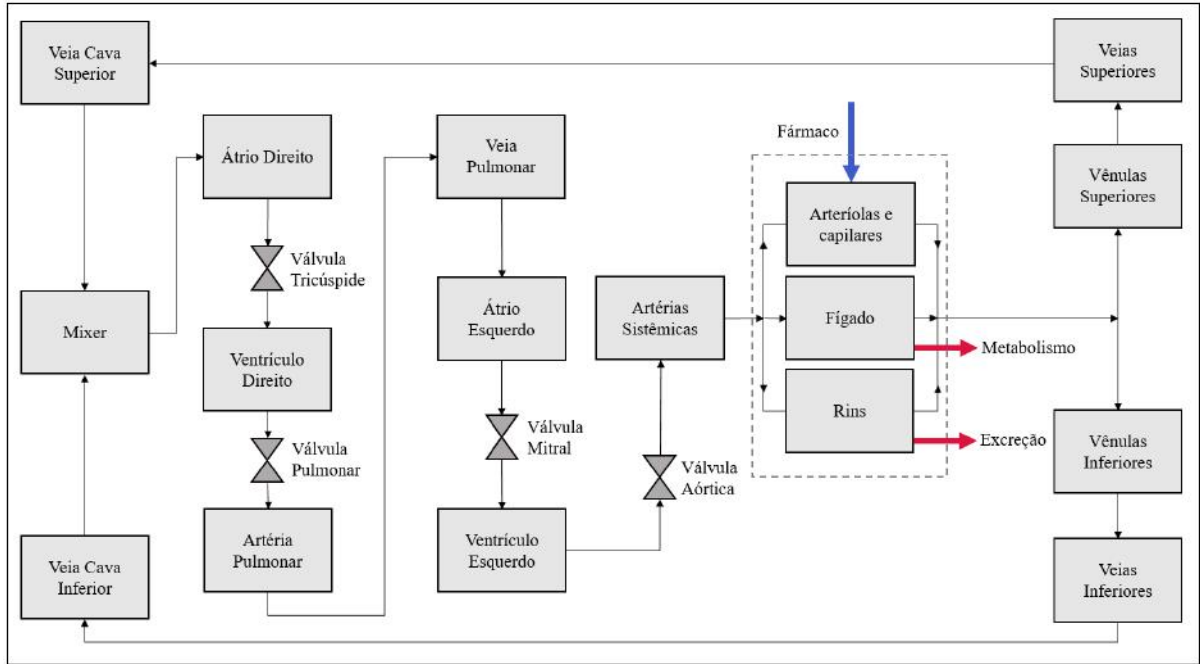
$$dV = C \cdot dPe \quad (3.19)$$

Os balanços obtidos nas Equações (3.18) e (3.19) foram inseridos em todos os modelos dos compartimentos do corpo presentes na Figura 14. No entanto, foi preciso fazer alterações no modelo do compartimento onde o medicamento é injetado e retirado do sistema sanguíneo. Como a administração do fármaco é por via oral, assumiu-se que a entrada do fármaco ocorreu nos capilares do sistema gastrointestinal. A retirada do produto químico também ocorreu apenas no nível capilar, nos tecidos do fígado e dos rins. A Figura 16 ilustra a entrada e retirada do medicamento através de setas azuis e vermelhas, respectivamente.

3.2.2 Modelo para injeção de fármaco

Para a injeção de fármaco, considerou-se uma vazão mássica (W) de entrada do mesmo. Como esta corrente mássica não altera significativamente a pressão e a vazão volumétrica do compartimento, as equações que referem-se às arteríolas e capilares em si (3.10) e (3.11) não sofreram alteração. Porém, ao modelo de transferência de massa foi adicionado um novo

Figura 16 - Representação de blocos do ciclo cardíaco com injeção e retirada de fármaco



termo Wf , referente a quantidade de medicamento que entra no trato gastrointestinal por unidade de tempo, sendo assim, Wf é uma taxa mássica, conforme a Equação (3.20).

$$V \cdot \frac{dX_s}{dt} = Q_e \cdot (X_e - X_s) + Wf \quad (3.20)$$

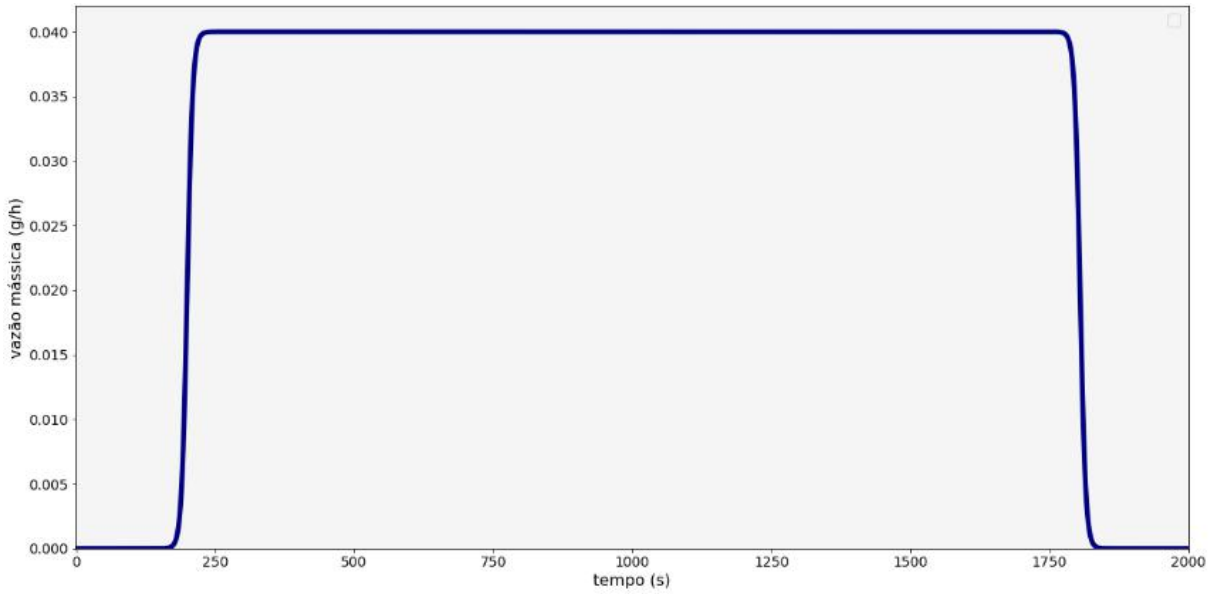
A fonte de fármaco foi modelada em um *device* auxiliar através da Equação (3.21), que atuou como uma aproximação contínua de uma perturbação degrau no sistema. Uma função degrau em si poderia causar problemas numéricos na integração de equações no tempo, devido a sua descontinuidade.

$$Wf = Wmáx \cdot 0.5 \cdot (\tanh((t - T1) \cdot 0.1) - \tanh((t - T2) \cdot 0.1)) \quad (3.21)$$

Onde $T1$ e $T2$ são os tempos do início e do fim da perturbação degrau, respectivamente, e $Wmáx$ a maior vazão mássica atingida.

A Figura 17 ilustra um exemplo da Equação (3.21) com $Wmáx$ igual a 0.04g/h e $T1$ e $T2$ igual a 200s e 1805s, respectivamente.

Figura 17- Função para a injeção de fármaco



3.2.3 Modelo para eliminação de fármaco

A retirada de fármaco também ocorreu no compartimento das arteríolas e capilares, nos quais o medicamento foi removido por metabolismo e excreção. Ambos os mecanismos de eliminação podem ser modelados como processos de primeira ordem (DIX, 2001; DINIZ, 2019), segundo as Equações (3.22) e (3.23) respectivamente.

$$R_{exc} = K_{exc} \cdot X_s \cdot V_r \quad (3.22)$$

$$R_{met} = K_{met} \cdot X_s \cdot V_f \quad (3.23)$$

Onde: R_{exc} e R_{met} são as taxas de retirada de fármaco por excreção e metabolismo, respectivamente. K é a constante de primeira ordem ($1/s$); X_s é a concentração de droga no sangue (na saída do tecido) e V os volumes do rim (r) e fígado (f).

Diferente da excreção, que é um processo de transporte de massa, o metabolismo envolve reações químicas e, portanto, pode ser modelado pela cinética de Michaelis-Menten (DINIZ, 2019), conforme a Equação (3.24).

$$k = \frac{X \cdot v_{max}}{Km + X} \quad (3.24)$$

Dessa forma, substituindo a Equação de Michaelis-Menten (3.24) na Equação referente ao metabolismo (3.23), tem-se que:

$$R_{met} = \frac{Xs \cdot v_{max}}{Km + Xs} \cdot Vf \quad (3.25)$$

Dessa forma, o balanço geral do compartimento de arteríolas no simulador, incluindo os termos de injeção e de retirada de fármaco, resultou na Equação (3.26):

$$V \cdot \frac{dXs}{dt} = Qe \cdot (Xe - Xs) + Wf - Kexc \cdot Xs \cdot Vr - \frac{Xs \cdot v_{max}}{Km + Xs} \cdot Vf \quad (3.26)$$

3.3 Parâmetros e condições iniciais

3.3.1 Parâmetros para o sistema cardiovascular

Os parâmetros para o sistema cardiovascular foram obtidos da literatura (BLANCO e FEIJÓO, 2011; DINIZ, 2019). As Tabelas 2 até 5 exibem os valores para os parâmetros utilizados.

Tabela 2 - Parâmetros para as câmaras cardíacas

	Átrio Esquerdo	Átrio Direito	Ventrículo Esquerdo	Ventrículo Direito
<i>Ea</i> [mmHg/mL]	0.07	0.06	2.75	0.55
<i>Eb</i> [mmHg/mL]	0.09	0.07	0.08	0.05
<i>Tc</i> [s]	0.17	0.17	0.30	0.30
<i>tc</i> [s]	0.80	0.80	-	-
<i>Tr</i> [s]	0.17	0.17	0.15	0.15
<i>tr</i> [s]	0.97	0.97	-	-
<i>TO</i> [s]	1.0	1.0	1.0	1.0
α [s/mL]	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005

Tabela 3 - Parâmetros para as válvulas cardíacas

	Mitral	Aórtica	Tricúspide	Pulmonar
L [mmHg·s ² /mL]	0.00002	0.00005	0.00002	0.00005
R [mmHg·s/mL]	0.001	0.003	0.001	0.003

Tabela 4 - Parâmetros para as vênulas e veias

	Vênulas Inferiores	Vênulas Superiores	Veias Inferiores	Veias Superiores	Veia Cava Inferior	Veia Cava Superior
L [mmHg·s ² /mL]	0.00001	0.00001	0.000005	0.000005	0.000005	0.000005
R [mmHg·s/mL]	0.04	0.14	0.009	0.030	0.0005	0.0005
C [mL/mmHg]	1.5	0.5	75.0	15.0	15.0	5.0

Tabela 5 - Parâmetros para artérias, vasos pulmonares e microcirculação

	Artérias Sistêmicas	Veias Pulmonares	Artérias Pulmonares	Arteriolas	Capilares
L [mmHg·s ² /mL]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
R [mmHg·s/mL]	0.0010538	0.01	0.08	0.463672	1.854688
C [mL/mmHg]	1.2523	80.0	4.12	0.00001	0.0

3.3.2 Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos também foram retirados da literatura. O K_m e v_{max} utilizados para o modelo de metabolismo são do propranolol (ROBERTS *et al.*, 1989), medicamento utilizado no tratamento de hipertensão arterial. O K_{exc} utilizado (DINIZ, 2019) não é de nenhum fármaco específico.

Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos

Tecido	V [mL]	K_{exc} [1/s]	K_m [g/L]	$v_{máx}$ [g/L.h]
Fígado	1775 ^[1]	-	0.0012967 ^[4]	5.38·10 ⁻⁹ ^[4]
Rim	238 ^[2]	0.001967 ^[3]	-	-

[1] AGRAWAL *et al.*,2009 ;[2] CHEONG *et al.*,2006;[3] DINIZ,2019;[4] ROBERTS *et al.*,1989

3.3.3 Condições iniciais

As condições iniciais estão apresentadas na Tabela 7. As siglas “e” e “s” são usadas para fazer referência ao fluxo de entrada e saída da corrente. As escolhas das condições foram principalmente arbitrárias baseadas nos intervalos oferecidos pela literatura (BLANCO e FEIJÓO, 2011; DINIZ, 2019).

Tabela 7 – Condições iniciais da simulação

Compartimento	P_0 [mmHg]	Q_0 [mL/s]	V_0 [mL]	X_0 [g/L]
Artéria Pulmonar	8 (e)	60 (e)	100	0 (s)
Veia Pulmonar	5 (e)	-	350	0 (s)
Microcirculação	50 (e), 5 (s)	2 (e)	450	0 (s)
Vênulas Superiores	-	-	500	0 (s)
Vênulas Inferiores	-	-	370	0 (s)
Veias Superiores	3 (e)	12 (e)	750	0 (s)
Veias Inferiores	3 (e)	13 (e)	800	0 (s)
Veia Cava Superior	3 (e)	12 (e), 10 (s)	400	0 (s)
Veia Cava Inferior	3 (e)	13 (e), 10 (s)	370	0 (s)
Artérias Sistêmicas	-	0 (e)	550	0 (s)
Átrio Direito	-	-	-	0 (s)
Átrio Esquerdo	-	-	-	0 (s)
Ventrículo Direito	-	10 (e)	-	0 (s)
Ventrículo Esquerdo	-	10 (e)	-	0 (s)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os modelos do sistema cardiovascular foram simulados em um notebook Intel Core I5 8G. Neste presente estudo foram realizadas duas simulações, com tempos diferentes de liberação de fármaco. Ambas foram executadas até 40000 segundos, com passo de 0.1 segundos e com tempo computacional de aproximadamente uma hora. É válido ressaltar que o EMSO pode utilizar diversos algoritmos para resolver sistemas algébricos-diferenciais. Neste trabalho foi usado o algoritmo “dasslc”, que é capaz de alterar o passo sempre que uma descontinuidade ocorre ou quando as funções são malcomportadas, tornando a integração no tempo difícil. Assim, o algoritmo “dasslc” é capaz de realizar as interações em passos menores sempre que necessário.

O objetivo principal deste capítulo é reproduzir por meio de representações gráficas as condições do sistema cardiovascular humano, desde propriedades físicas até a distribuição de fármaco em diferentes regiões em função do tempo, através dos modelos matemáticos simulados pelo EMSO.

4.1 Resultados para o sistema cardiovascular

Para a observação do comportamento cíclico do sistema cardiovascular, o presente estudo faz diversas comparações gráficas entre pressões e vazões com o objetivo de verificar a tendência e intensidade desses parâmetros nos grandes vasos, nas câmaras e válvulas cardíacas. É importante pontuar que os primeiros segundos de simulação não foram representados nos gráficos, com intuito de avaliar somente a parte periodicamente estacionária da solução.

A Figura 18 faz comparação entre as pressões do ventrículo esquerdo, artérias sistêmicas e veias inferiores. Além do aspecto cíclico, é possível observar que a magnitude das curvas está relacionada com a distância em relação ao coração, peça central do bombeamento, no qual as pressões atingem valores mais altos. Assim, nota-se que o comportamento cíclico dos batimentos é propagado para todos os pontos do corpo, e que sua amplitude é atenuada à medida que ocorre o distanciamento do coração. A Figura 19 é um *zoom* na Figura 18, que ilustra com mais precisão as oscilações de pressão das veias inferiores.

Figura 18 – Perfil de pressões entre ventrículo esquerdo, artérias sistêmicas e veias inferiores

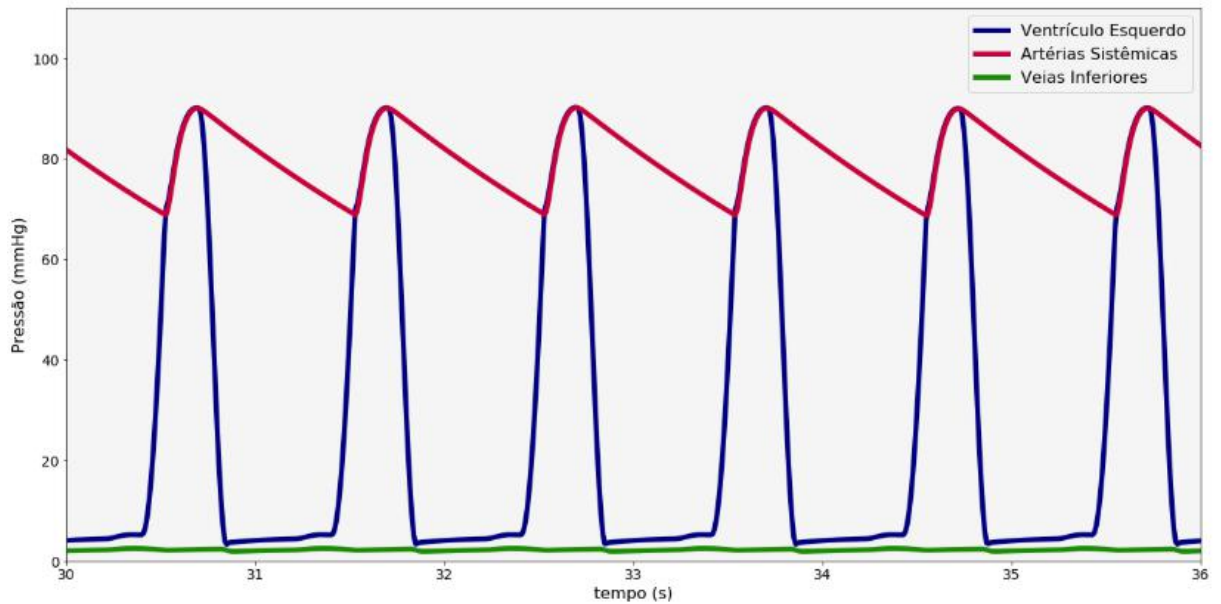
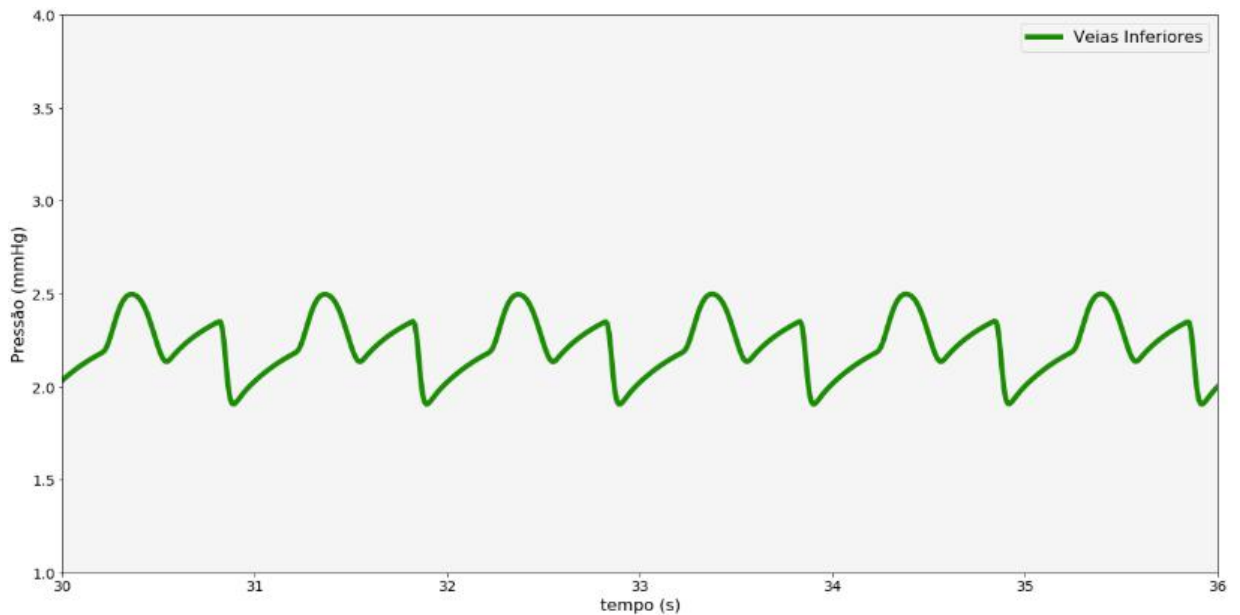
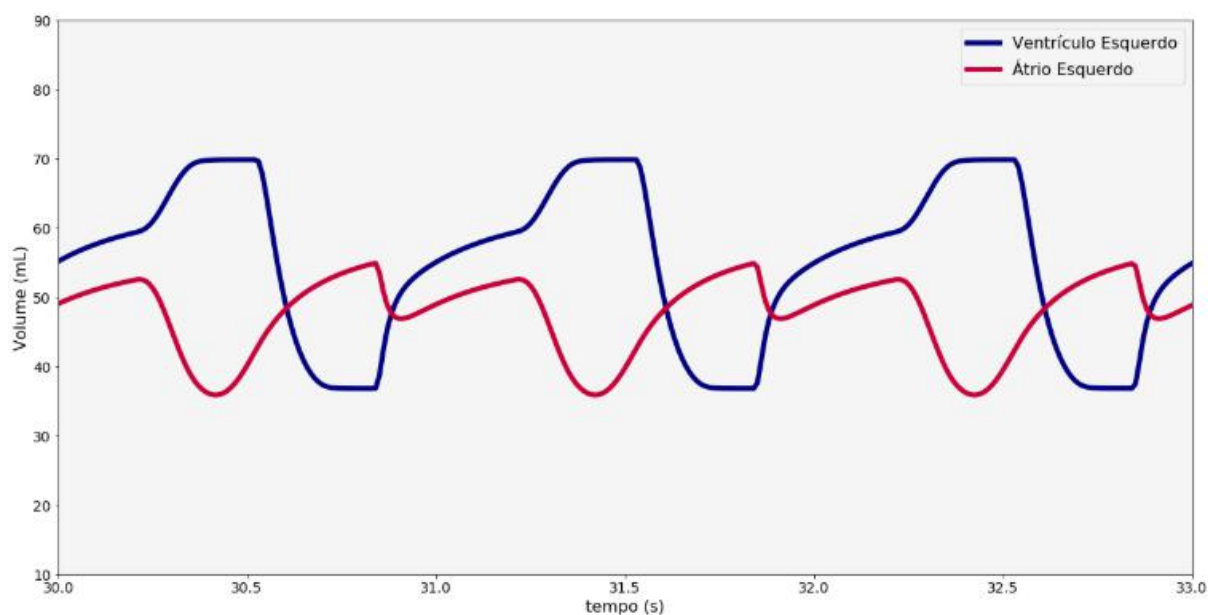


Figura 19 – Zoom da figura 17, ilustrando as oscilações das veias inferiores



A Figura 20 ilustra os perfis de volume do ventrículo e átrio esquerdo, confirmando a tendência quando comparado com a literatura (Figura 3, Seção 2.1). É possível perceber também a diferença de volume entre as câmaras, confirmando o maior volume do ventrículo em relação ao átrio (GUYTON, 2017).

Figura 20 - Perfil de volume do ventrículo esquerdo e átrio esquerdo



Diferentemente dos volumes, as pressões do átrio e do ventrículo esquerdo possuem magnitudes bem diferentes. A Figura 21 ilustra essas diferenças, além de descrever o perfil de pressão da válvula aórtica, que possui um valor elevado em razão de ser acoplada com o ventrículo esquerdo. Dessa forma, são confirmados os perfis encontrados na literatura (Figura 3, Seção 2.1). Pode-se considerar que modelos matemáticos usados para a modelagem do sistema cardiovascular são satisfatórios, já que representam com coerência a literatura.

4.2 Resultados para farmacocinética

Para o modelo farmacocinético, assumiu-se que o medicamento é o propranolol, fármaco para hipertensão arterial cuja fórmula estrutural está representada na Figura 22. Considerou-se também que tanto a injeção de fármaco quanto a eliminação aconteceram no nível dos capilares, sendo a injeção a única fonte de fármaco no sistema e que a eliminação ocorreu apenas por metabolismo e excreção. Por fim, admitiu-se que não há reabsorção do fármaco dos tecidos para o plasma.

Figura 21 - Perfil de pressões entre ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e válvula aórtica

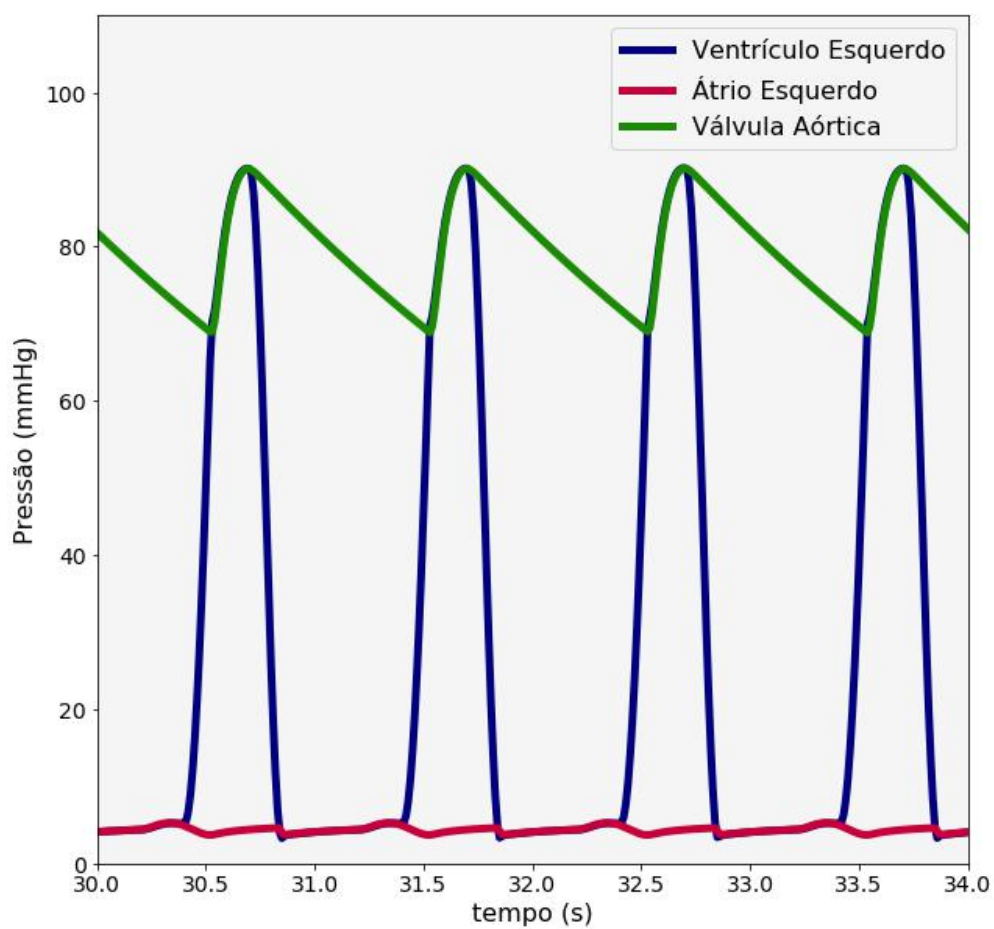
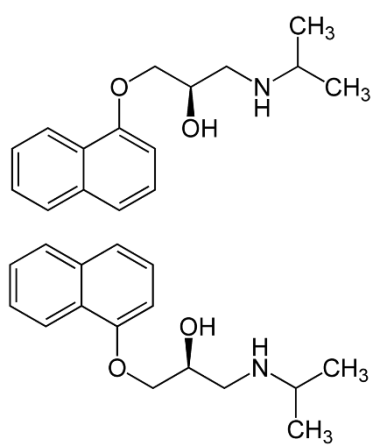


Figura 22- Fórmula estrutural do propranolol para os enantiômeros do propranolol

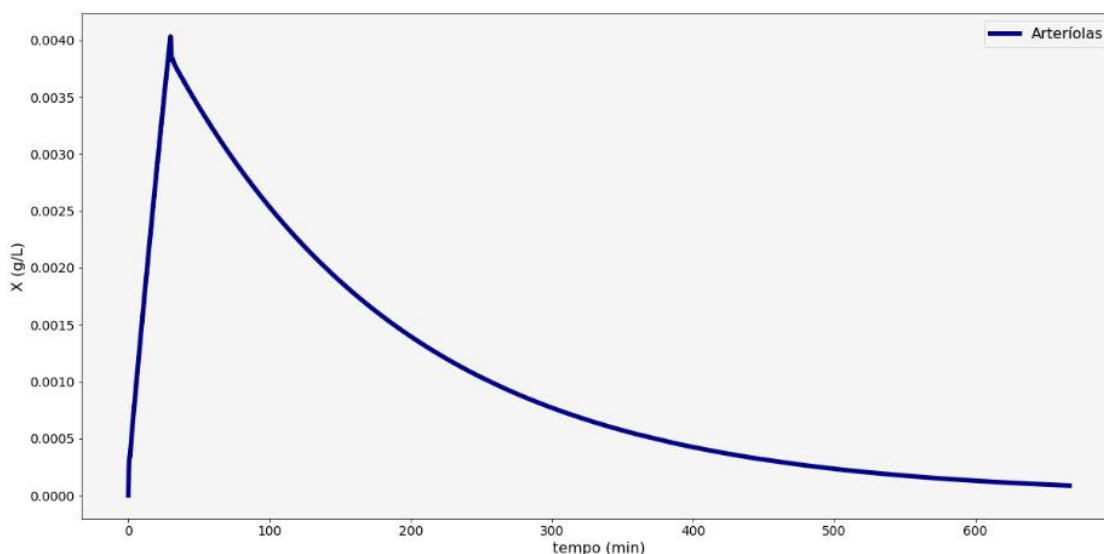


Fonte: Martens, 2008.

Em um primeiro momento a simulação foi executada considerando a vazão mássica máxima de injeção de fármaco, $W_{\text{máx}}$, igual a 0.04 g/h. O degrau de injeção teve duração de 30 minutos, começando em $T_1=5\text{s}$ e terminando em $T_2=1805\text{s}$. Esses parâmetros foram substituídos na Equação (3.21). Dessa forma, a quantidade total de propranolol ingerida foi de 20mg, sendo igual a integral da Equação (3.21) com os parâmetros devidamente substituídos.

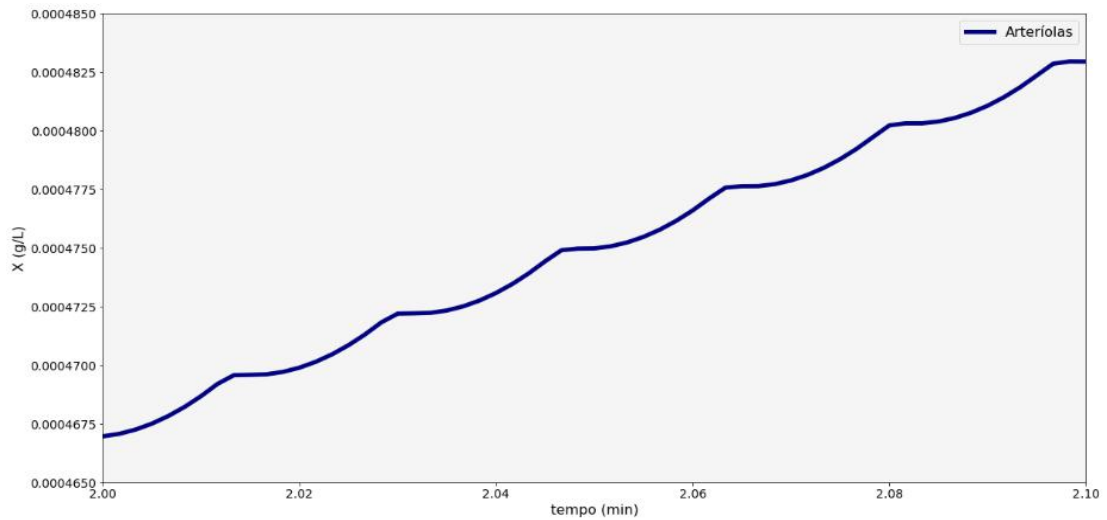
A Figura 23 apresenta o perfil de concentração do fármaco ao longo do tempo no local de injeção. É possível observar que a concentração no local aumenta por cerca de trinta minutos, mas logo começa a diminuir assim que a entrada do medicamento cessa. É importante ressaltar que ao mesmo tempo que o medicamento é absorvido, o rim e fígado já estão eliminando-o. Entretanto essa eliminação só fica mais visível após o fim do pulso de injeção de fármaco. Foram necessários aproximadamente 600 minutos (ou 10h) para todo o medicamento ser retirado do corpo.

Figura 23 - Perfil de concentração de fármaco no local de injeção



A Figura 24 também apresenta a concentração de fármaco ao longo do tempo, porém com um *zoom*. Neste gráfico, é possível perceber que o crescimento da concentração, que na Figura 23 se assemelha a uma reta, na verdade é mais ‘ondulatório’. Isto representa de certa forma o padrão oscilatório imposto pelo escoamento do sangue.

Figura 24- Zoom no perfil de concentração de fármaco no local de injeção



As Figuras 25 e 26 abaixo mostram perfis de concentração em diferentes pontos do corpo, incluindo o ponto de injeção de fármaco. É possível perceber que quanto mais distantes do ponto de absorção (em relação ao fluxo do ciclo cardíaco), mais atrasados são os perfis em relação ao ponto de injeção. Sendo assim, o fármaco se propaga de forma a atingir primeiramente os compartimentos mais próximos das arteríolas e capilares, e depois é transmitido aos mais distantes. Além disso, nos compartimentos mais distantes das arteríolas e capilares, a função $X(t)$ é mais dispersa, com derivadas menores em módulo.

Figura 25- Perfis de concentração no início da perturbação degrau

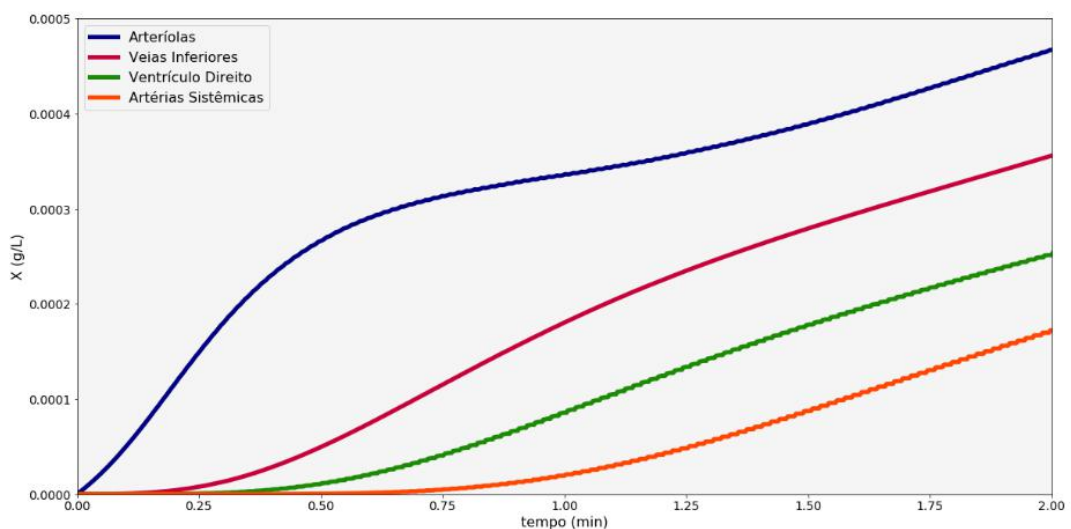
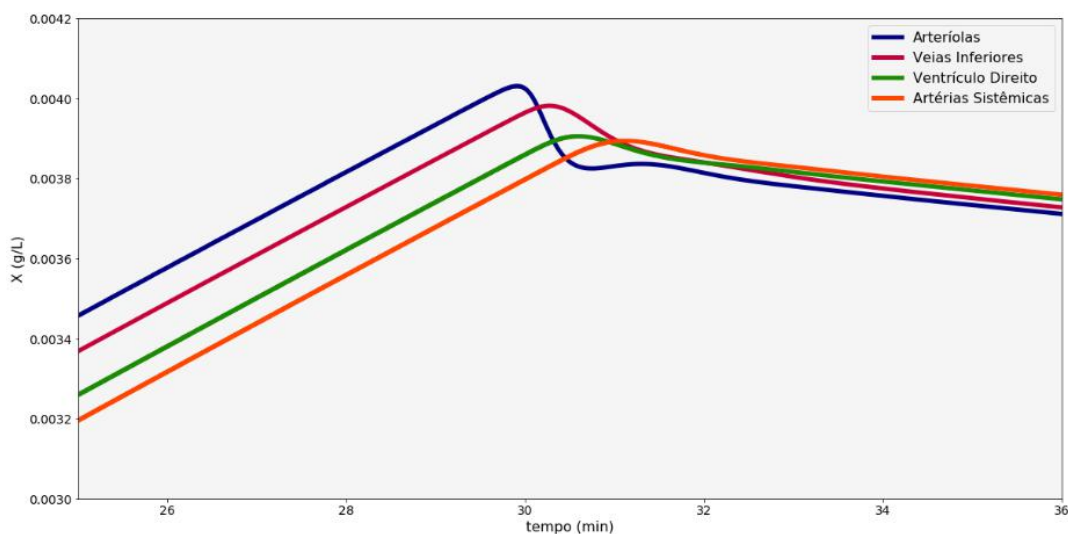
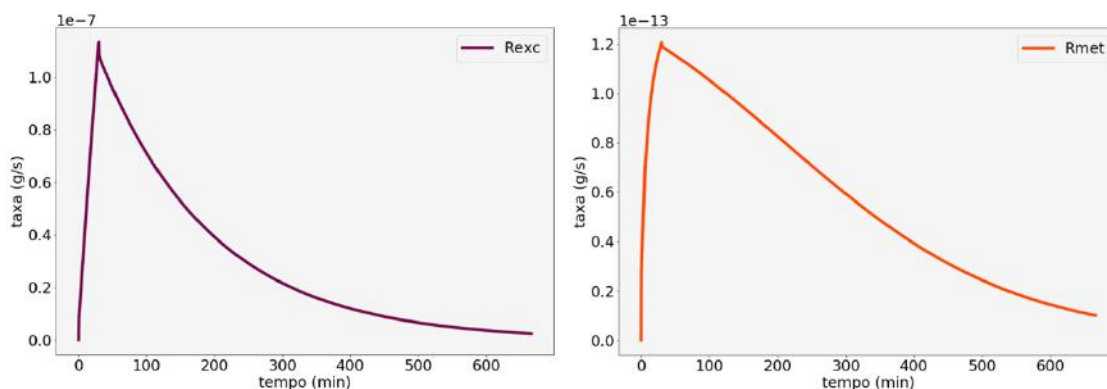


Figura 26- Perfis de concentração ao final da perturbação degrau



Quanto a dinâmica de eliminação, a Figura 27 ilustra os resultados para as taxas de excreção e de metabolismo. É possível notar que a taxa de excreção (R_{exc} , ordem de 10^{-7}) é bem superior à taxa de metabolismo (R_{met} , ordem de 10^{-13}). Isso faz sentido, pois os parâmetros utilizados para excreção também são de ordem bem superior aos parâmetros de Michaelis-Menten usados para o metabolismo. Dessa forma, neste estudo, o rim assumiu um papel de protagonismo em relação ao fígado na eliminação do fármaco.

Figura 27- Perfis das taxas de excreção (R_{exc}) e metabolismo (R_{met})



Em um segundo momento, uma nova simulação foi executada com as mesmas hipóteses da simulação anterior. Entretanto, foram fixados novos parâmetros para a injeção de fármaco, conforme a Tabela 8. O degrau de injeção da nova simulação teve duração de 60 minutos,

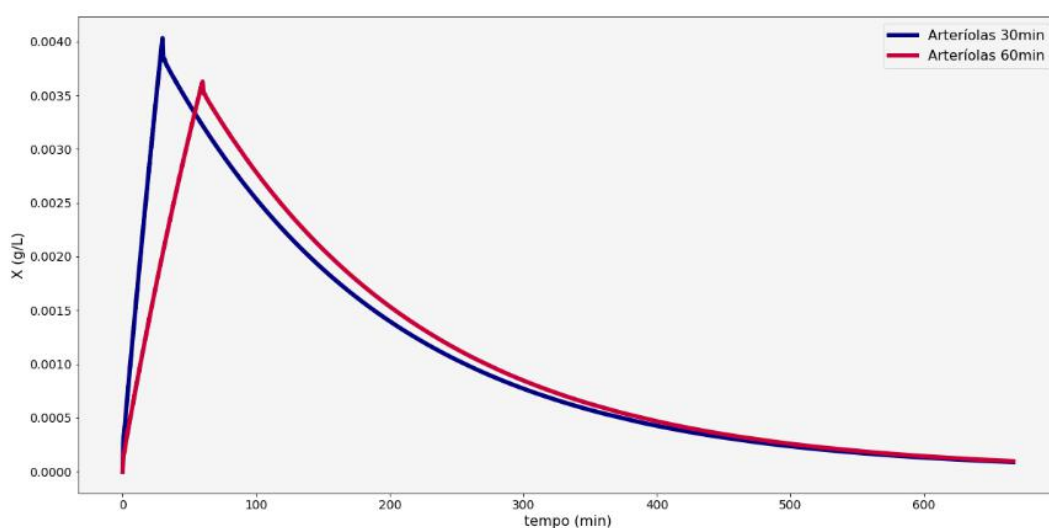
começando em $T1=5s$ e terminando em $T2=3605s$. O $W_{m\acute{a}x}$ foi alterado para 0.02 g/h , de modo a manter a mesma dose de medicamento da simulação anterior, igual a 20 mg . Esta comparação entre diferentes tempos de liberação é particularmente interessante na área farmacológica, pois dependendo da morfologia do comprimido do fármaco a ser ingerido, esses tempos podem variar (TONUSSI, 2016).

Tabela 8 – Parâmetros para injeção com diferentes tempos de liberação

	$W_{m\acute{a}x}\text{ (g/h)}$	$T1\text{ (s)}$	$T2\text{ (s)}$	Dose (mg)
Liberação 30 min	0.04	5	1805	20
Liberação 60 min	0.02	5	3605	20

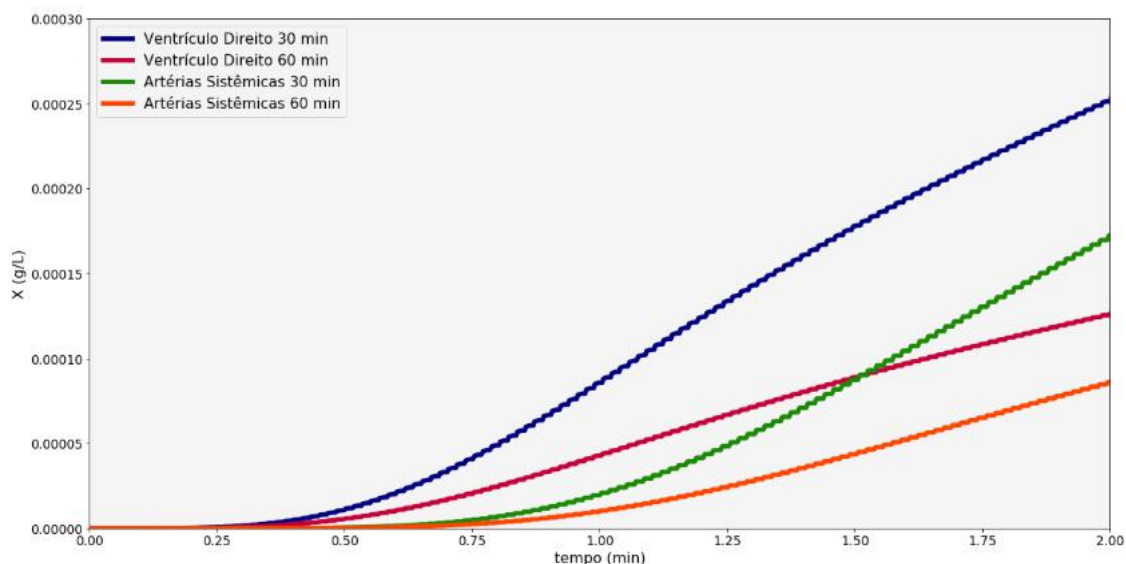
Os resultados para a simulação com liberação de 60 minutos foram confrontados com a simulação anterior de 30 minutos de liberação na Figura 28, para a concentração no local de injeção. É possível constatar que a concentração máxima atingida para a liberação de 30 minutos é maior em relação a concentração máxima atingida pela liberação de 60 minutos. Apesar do tempo de eliminação total do fármaco de ambas as simulações serem muito parecidos, a liberação mais lenta apresenta também uma depuração mais esparsa, com derivadas menores em módulo. Esses dois fatores impactam diretamente em um importante parâmetro farmacocinético, o $t_{1/2}$, que será calculado para cada uma das simulações na próxima seção.

Figura 28- Comparação dos perfis de concentração no local de injeção com diferentes tempos de liberação



De mesmo modo, a Figura 29 mostra que a liberação mais lenta impacta da mesma forma os diversos pontos do corpo modelados.

Figura 29- Comparação dos perfis de concentração no início da perturbação degrau com diferentes tempos de liberação de fármaco



4.2.1 Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos

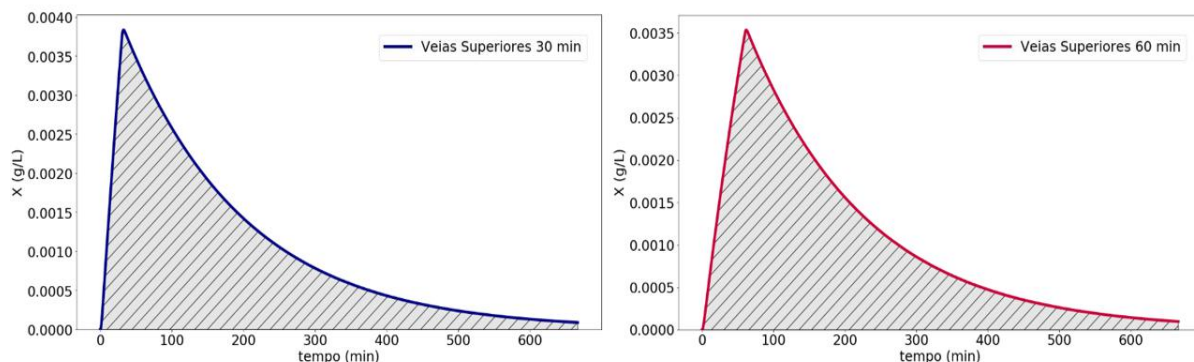
Existem vários parâmetros farmacocinéticos importantes que podem ser calculados utilizando os resultados obtidos para as simulações.

Um parâmetro interessante para avaliar a exposição do paciente ao medicamento é o AUC (*area under the curve*). Este parâmetro é calculado a partir da integral do gráfico de concentração *versus* tempo (DIX, 2001), conforme a Figura 30. O ponto do corpo escolhido para o cálculo deste parâmetro foram as veias superiores, já que a maioria das medidas *in vivo* são realizadas com amostras sanguíneas retiradas do braço dos pacientes.

O AUC é útil ao tentar determinar se duas formulações de um mesmo medicamento, por exemplo, uma cápsula e um comprimido, liberam a mesma dose do medicamento para o corpo. Observando os valores encontrados para o AUC nas duas simulações, conforme Tabela 9, conclui-se que para as duas simulações há a mesma exposição para o fármaco. Isso faz sentido,

pois apesar dos tempos de liberação diferentes, a quantidade total de fármaco injetada era igual a 20 mg nos dois casos.

Figura 30 – Área embaixo da curva (hachurada) para os resultados da simulação de 30 minutos (à esquerda) e 60 minutos (à direita)



Outro parâmetro que pode ser calculado é o tempo de meia vida ($t_{1/2}$), que por definição é o tempo para a concentração diminuir pela metade. Ele é útil para calcular o quanto frequentemente uma nova dose do medicamento deve ser administrada para manter uma concentração terapêutica do fármaco (DIX, 2001). Os tempos de meia vida foram calculados com base no gráfico da Figura 30, marcando o ponto do gráfico referente a metade de $X_{\text{máx}}$ e marcando sua correspondência no tempo. Os resultados para este parâmetro podem ser observados na Tabela 9.

Figura 31- Tempos de meia vida para os resultados da simulação de 30 e 60 minutos

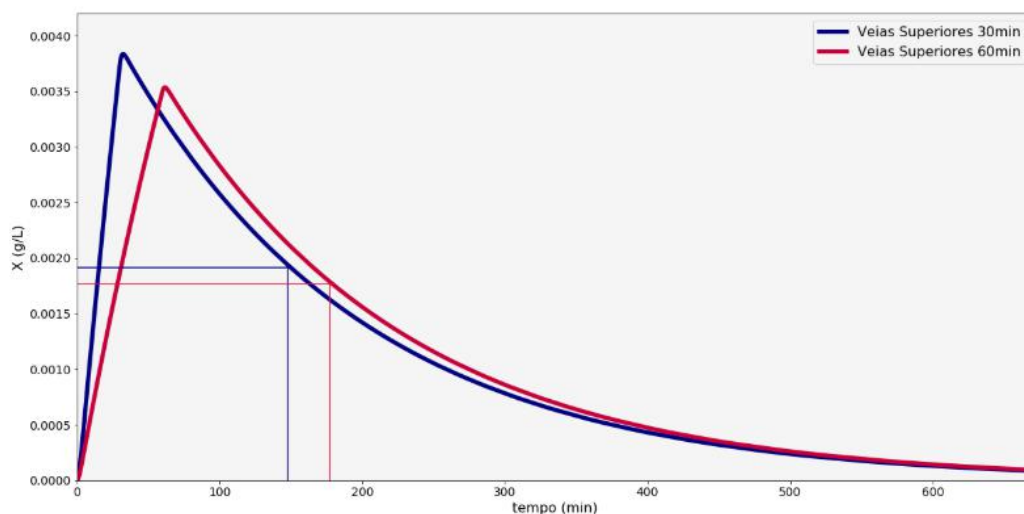


Tabela 9- Resultado para parâmetros farmacocinéticos

	AUC (g.min/L)	$t_{1/2}$ (min)
Liberação 30 min	0.69660	148
Liberação 60 min	0.69545	177

Segundo dados encontrados na literatura (SCHULZ *et al.*, 2012), o tempo de meia vida para o propranolol pode estar entre 2h a 6h, dessa forma, os resultados obtidos estão condizentes. Entretanto, os valores de concentração no sangue estão altos comparados com a concentração considerada terapêutica para o propranolol, de até 3 mg/L (SCHULZ *et al.*, 2012). Uma equação para absorção de fármaco, análoga a Equação (3.21), com uma liberação mais controlada e mais suave poderia ajudar a resolver este problema.

4.3 Estudo de caso: paciente idoso

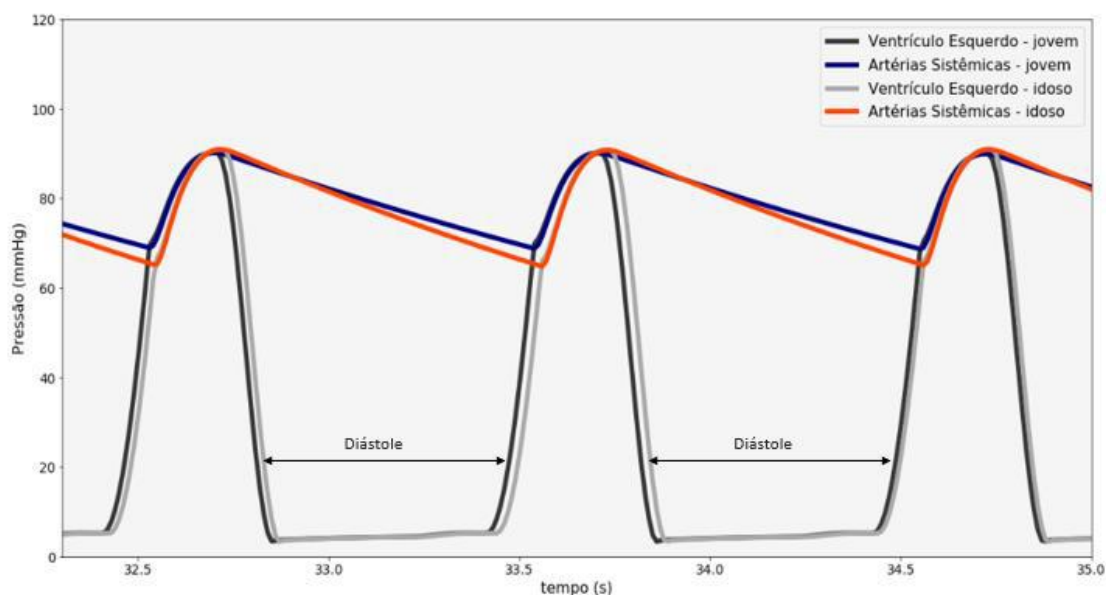
É interessante avaliar o comportamento da simulação quando alguns parâmetros são alterados. A Tabela 10 mostra os valores dos parâmetros que foram modificados, para tentar simular algumas condições de pacientes idosos. No caso de pessoas com idade mais avançada, as artérias apresentam menor complacência tornando-se mais rígidas, além de perda do tecido renal, o que compromete a ação dos rins (PEREIRA, 2016). Para tentar representar estas condições, o valor dos parâmetros Kexc (constante de excreção) e C (complacência) das artérias sistêmicas foram reduzidos em 20% neste estudo de caso, em relação a simulação anterior de uma pessoa saudável genérica mais jovem.

Tabela 10 – Parâmetros alterados para uma pessoa idosa

	Jovem	Idoso
C (Artérias Sistêmicas) [mL/mmHg]	1.2523	1.00184
Kexc [1/s]	0.001967	0.0015736

A Figura 32 mostra o ventrículo esquerdo e as artérias sistêmicas de uma pessoa idosa comparando com os mesmos compartimentos da simulação descrita anteriormente (30 min), referente a uma pessoa mais jovem.

Figura 32 – Comparação de pressões das artérias sistêmicas e ventrículo esquerdo para uma pessoa idosa



Como é possível observar na Figura 32, uma consequência da rigidez das artérias é a diminuição da pressão no momento da diástole, assim como previsto na literatura (PEREIRA, 2016).

A Figura 33 mostra o resultado da simulação para concentração de fármaco nas artérias sistêmicas. É possível perceber que a eliminação é mais lenta no caso da pessoa idosa, e a concentração máxima atinge um valor um pouco mais alto. Isto pode ser perigoso, pois o declínio da função renal pode levar a intoxicação medicamentosa no idoso (PEREIRA, 2016), afirmando a importância de estudos como este.

A taxa de excreção atinge valores mais baixos no caso da pessoa idosa, conforme Figura 34. Isto era esperado já que o valor da constante de excreção K_{exc} foi diminuído.

Com os resultados da simulação também foi possível calcular o tempo de meia vida do fármaco para uma pessoa idosa. O parâmetro foi igualmente obtido a partir do gráfico de concentração *versus* tempo nas veias superiores e os valores encontrados estão na Tabela 11.

Figura 33- Perfis de concentração de uma pessoa idosa e uma pessoa mais jovem

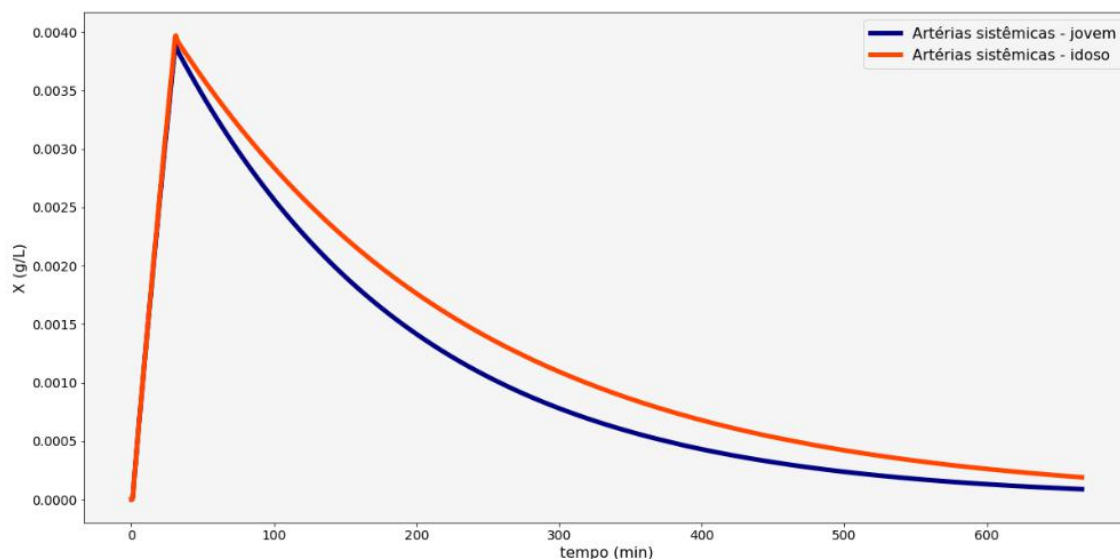


Figura 34- Perfis da taxa de excreção de uma pessoa idosa e uma pessoa mais jovem

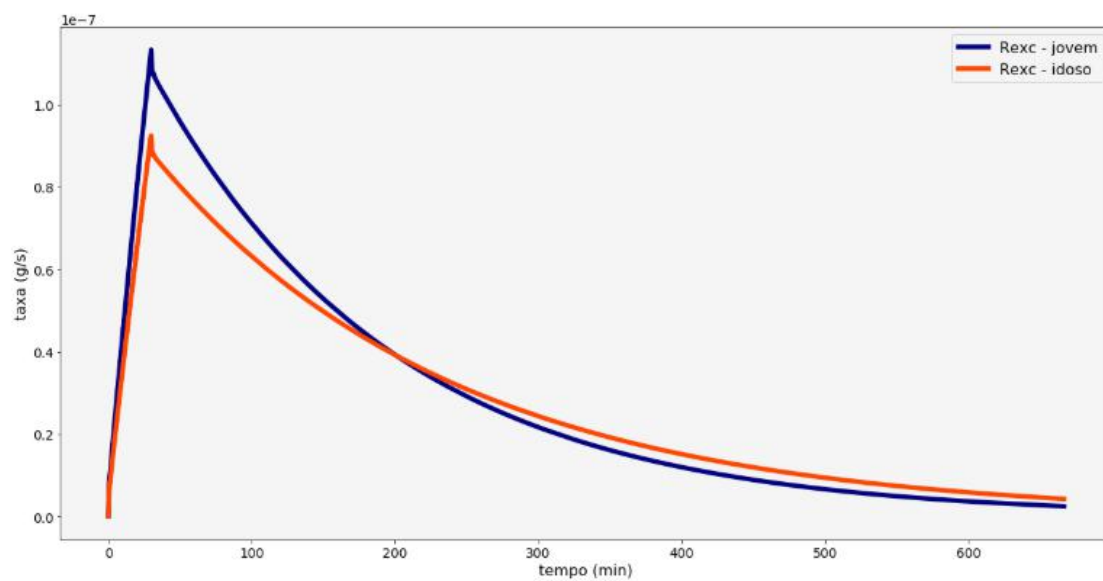


Figura 34- Tempos de meia vida do fármaco para uma pessoa jovem e uma pessoa idosa

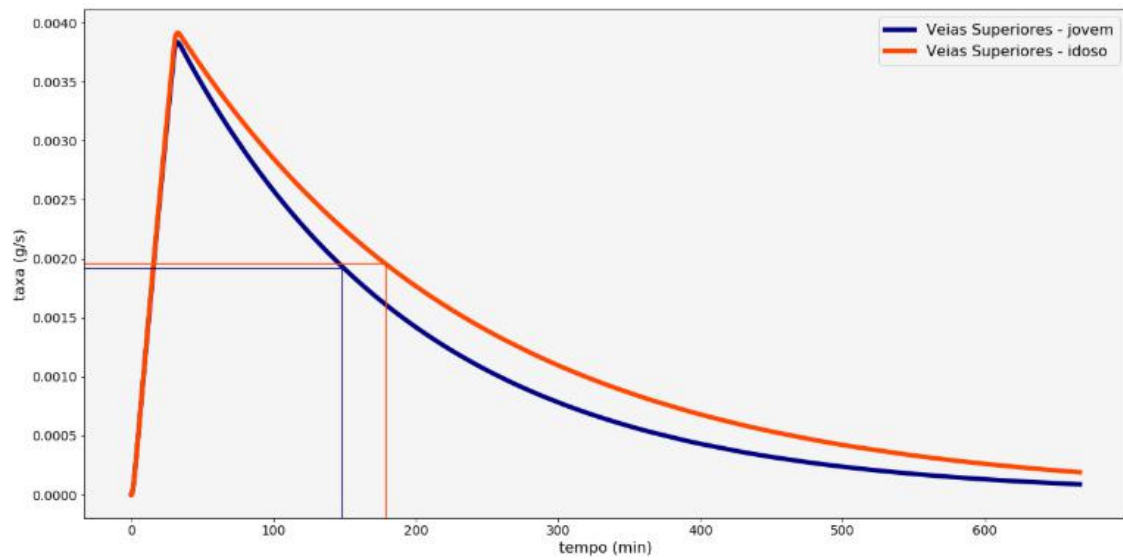


Tabela 11- Tempos de meia vida para o estudo de caso

	$t_{1/2}$ (min)
Jovem	148
Idoso	179

5 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como proposta apresentar uma abordagem de processos químicos aplicada a modelagem do sistema cardiovascular humano empregando o simulador de processo EMSO.

Constatou-se que a modelagem macroscópica (0D) é capaz de retratar os resultados encontrados na literatura para os principais compartimentos do sistema cardiovascular, reproduzindo grandezas físicas, como pressão e volume com amplitude e perfil condizentes.

Com relação aos modelos farmacocinéticos, estes também foram capazes de prever a concentração do fármaco. Os modelos simularam a distribuição do medicamento no corpo de forma condizente com o ciclo cardíaco e respeitando as equações de transporte de massa, apesar da concentração de fármaco no sangue ser superior a encontrada na literatura para o propranolol.

Dessa forma, considerou-se bem-sucedido o principal objetivo deste trabalho, que foi unificar as representações do sistema cardiovascular com processos químicos e modelos farmacocinéticos. Portanto, é possível afirmar que unir conhecimento de duas áreas de conhecimento distintas, como engenharia e medicina, pode contribuir muito para novos estudos que permitam a criação de novas tecnologias.

O simulador de processos EMSO foi uma boa escolha para a modelagem deste problema. O fato de permitir conectar e desconectar os *devices* sem precisar retornar ao código para adaptar o modelo, o torna muito adequado para sistemas como os apresentados aqui, onde é possível adicionar ou remover compartimentos para diferentes tipos de simulações. Como o *software* é orientado a objetos, é mais fácil implementar equações e manipulá-las quando comparadas a outros simuladores. A análise de graus de liberdade realizada automaticamente pelo *software* também ajudou muito a escrever um conjunto consistente de equações.

A maior dificuldade enfrentada durante o estudo foi de implementar um conjunto consistente de equações, que é algébrico-diferencial. Algumas manipulações foram feitas com o objetivo de reduzir os graus de liberdade, auxiliando, assim, a solução numérica.

Para trabalhos futuros uma proposta interessante seria a implementação de diferentes curvas de distribuição para a injeção de fármaco, a fim de simular formas diferentes de dispersão e fazer correspondência a morfologias de medicamentos, como comprimidos, drágeas

e cápsulas. Outra sugestão é estudar a resposta do sistema cardiovascular em casos de patologias ou condições específicas de alguns pacientes, como por exemplo hipertensão arterial. Por fim, sugere-se a adição de novos *devices* para representar com mais precisão a absorção do fármaco. A proposta consiste em modelar separadamente o sistema gastrointestinal, a veia porta, o fígado e o rim. Desta maneira cada novo compartimento teria equações próprias e seria possível avaliar com maior precisão a distribuição de fármaco e outros parâmetros físicos em cada um deles.

BIBLIOGRAFIA

ADAGOLODJO, Yinoussa. **Couplage de la rObotique et de la simulation mEdical pour des proCédures automaTisées (CONNECT)**. 2018. Tese (Doutorado em Matemática Aplicada) - Université de Strasbourg. Strasbourg, França, 2018.

AGRAWAL, D. *et al.* Assessment of Liver Volume with Spiral Computerized Tomography scanning in North Indian Adults. **The Internet Journal of Radiology**, v. 13, n. 1, 2009.

AMERICAN INSTITUTE OF CHEMICAL ENGINEERS. **Achievements in Advancing Biomedicine**. 6 jan. 2017. Disponível em: <https://www.aiche.org/community/students/career-resources-k-12-students-parents/what-do-chemical-engineers-do/Advancing-Biomedicine/achievements>. Acesso em: 5 jan. 2020.

AUDIGIER, C. *et al.* Comprehensive Pre-Clinical Evaluation of a Multi-physics Model of Liver Tumor Radiofrequency Ablation. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 12, ed. 9, p. 1543-1559, 2017. DOI 10.1007/s11548-016-1517-x.

BIODIGITAL. BioDigital Human. Disponível em: <https://www.biodigital.com/>. Acesso em: 19/jan/2020.

BLANCO, P. J., FEIJÓO, R. A. A 3D-1D-0D Computational model for the entire cardiovascular system. **Computational Mechanics**, v. 29, p. 5887–5911, 2010.

BLANCO, P. J; FEIJÓO, R. A. Introdução à Modelagem e Simulação Computacional do Sistema Cardiovascular Humano. Monografia. Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC/MCT), Petrópolis, 2011.

BOUSSERY, K.; BELPAIRE, F.; van de VOORDE, J. Physiological Aspects Determining the Pharmacokinetic Properties of Drugs. *In*: WERMUTH, C. G. *et al.* **The Practice of Medicinal Chemistry**. 4. ed. Academic Press, 2015. p. 539-559. DOI 10.1016/B978-0-12-417205-0.00023-7.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAVALCANTI S.; DI MARCO L. Y. Numerical simulation of the hemodynamic response to hemodialysis-induced hypovolemia. **Artificial Organs**, v. 23, ed. 12, p. 1063-1073, 1999

CHANG, Daniel. **Wikimedia Commons**. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/Wiggers_Diagram.png. Acesso em: 18 dez. 2019.

CLODEIRO. Chemical Engineering: The Heart of Medical Innovations. 2013. Disponível em: <https://clodeiro.wordpress.com/2013/11/16/chemical-engineering-the-heart-of-medical-innovations>. Acesso em: 27 set. 2019

CHEONG, B; MUTHUPILLAI, R; RUBIN, M.F; FLAMM, S.D. Normal Values for Renal Length and Volume as Measured by Magnetic Resonance Imaging. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v. 2, ed. 1, p. 38-45, 2007. DOI 10.2215/CJN.00930306

DESWYSEN, B.; CHARLIER, A. A.; GEVERS, M. Quantitative evaluation of the systemic arterial bed by parameter estimation of a simple model. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 18, ed. 2, p. 153-166, 1980.

DI, L.; KERNS, E. H. **Drug-like properties: Concepts, structure design and methods** from ADME to toxicity optimization. 2. ed. Academic press, 2015.

DINIZ, Luiza Wanderley. **Solving a macroscopic model for drug delivery in a human cardiovascular system using a process simulator**. 2019. Tese (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019.

DIX, K. J. Absorption, distribution, and pharmacokinetics. *In*: KRIEGER, R. I. **Handbook of Pesticide Toxicology**. v. 1. 2. ed. Academic Press, 2001. p. 563–582.

EDINGTON, C. D. *et al.* Interconnected Microphysiological Systems for Quantitative Biology and Pharmacology Studies. **Scientific Reports**, v. 8, n. 4530, 2018. DOI 10.1038/s41598-018-22749-0.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HAGGARD, H. W. The absorption, distribution and elimination of ethyl ether. **Journal of Biological Chemistry**, v. 59, p. 753-770, 1924.

KELM, M. *et al.* Model-Based Therapy Planning Allows Prediction of Haemodynamic Outcome after Aortic Valve Replacement. **Scientific Reports**, v. 7, n. 9897, 2017. DOI 10.1038/s41598-017-03693-x.

KERRIEN, E.; YUREIDINI, A.; DEQUIDT, J; DURIEZ, C.; ANXIONNAT, R.; COTIN, S. Blood vessel modeling for interactive simulation of interventional neuroradiology procedures. **Medical Image Analysis**, v. 35, p. 685-698, 2017. DOI 10.1016/j.media.2016.10.003.

KÜHNAPFEL, U.; ÇAKMAK, H. K.; MAAS, H. Endoscopic surgery training using virtual reality and deformable tissue simulation. **Computers & Graphics**, v. 24, ed. 5, p. 671-682, 2000. DOI 10.1016/S0097-8493(00)00070-4.

LIANG, F.; LIU, H. A closed-loop lumped parameter computational model for human cardiovascular system. **JSME International Journal Series C: Mechanical Systems, Machine Elements and Manufacturing**, v. 48, n. 4, p. 484–493, 2005.

LINDAUER, Andreas. **Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Biomarker Response to Venlafaxine and Sunitinib Administration**. 2010. Tese (Doutorado) - Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Bonn, 2010.

LIU, L.; PANG, K. S. An integrated approach to model hepatic drug clearance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, ed. 3-4, p. 215-230, 2006.

MASSART, D. L. *et al.* **Handbook of Chemometrics and Qualimetrics, Part B**. Amsterdam: Elsevier, 1998.

NELSON, E. Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, ed. 3, p. 181-192, 1961. DOI 10.1002/jps.2600500302

NESTOROV, I. Whole body pharmacokinetic models. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, ed. 10, p. 883-908, 2003. DOI 10.2165/00003088-200342100-0000

NOORDERGRAAF, A.; VERDOUW, P. D.; BOOM, H. B. K. The use of an analog computer in a circulation model. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 5, ed. 5, p. 419-439, 1963.

OPENSTAX COLLEGE- Anatomy and Physiology. **Wikimedia Commons**. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2101_Blood_Flow_Through_the_Heart.jpg. Acesso em: 18 dez. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cardiovascular Diseases**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 5 jan. 2020.

PENG, H. T.; CHEUNG, B. **A review on pharmacokinetic modeling and the effects of environmental stressors on pharmacokinetics for operational medicine**. 2009.

PEREIRA, Silvia Regina M. Fisiologia do Envelhecimento. In: FREITAS, E. V. de; PY, L. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 4. ed., reimpr. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 14.

PERLINGEIRO, Carlos Augusto G. **Engenharia de Processos: Análise, Simulação, Otimização e Síntese de Processos Químicos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Edgard Blucher, 2005.

RACHID Khalil. **Wikimedia Commons**. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-element,_3-element_and_4_element_Windkessel_models.svg. Acesso em: 14 dez. 2019.

ROBERTS, M.S ; DONALDSON, J.D ;JACKETT,D. Availability predictions by hepatic elimination models for Michaelis-Menten kinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*.v 17, ed 6, p 687-719, 1989. DOI 10.1007/bf01062125

ROBERTSON, Channing. Chemical Engineering: Its Role in the Medical and Health Sciences. **Advances in Chemical Engineering**, v. 16, cap. 22, p. 475-484, 1991. DOI 10.1016/S0065-2377(08)60169-6

SHARP, M. K. *et al*. Aortic input impedance in infants and children. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, ed. 6, p. 2227-2239 , 2000. DOI 10.1152/jappl.2000.88.6.2227

SHI, Y.; LAWFORD, P.; HOSE, R. Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. **Biomedical engineering online**, v. 10, n. 33, 2011.

SOARES, R.P., EMSO Manual, 2007. 135 p.

SOARES, R.P., SECCHI, A.R., 2003, “EMSO: A new environment for modelling, simulation and optimisation”. In: *Computer Aided Chemical Engineering*, v. 14, Elsevier, pp. 947–952.

SIMONCINI, Constanza. **Patient-specific numerical modelling for the optimisation of HCC Selective Internal Radiation Therapy: an image based approach**. 2017. Tese (Doutorado em Processamento de Imagens e Sinais) - Université de Rennes. Rennes, França, 2017.

SUGA, H.; SAGAWA, K.; SHOUKAS, A. A. Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio. **Circulation Research**, v. 32, ed. 3, p. 314-322, 1973. DOI 10.1161/01.res.32.3.314.

TONUSSI, Carlos Rogério. 24 jan. 2016. Por que certos comprimidos têm um sulco no meio e outros não. Disponível em: <https://farmaco.ufsc.br/2016/03/24/por-que-certos-comprimidos-tem-um-sulco-no-meio-e-outros-nao/>. Acesso em: 28 jan. 2020

VAN BAKEL, T. M. J. *et al.* Patient-Specific Modeling of Hemodynamics: Supporting Surgical Planning in a Fontan Circulation Correction. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 11, ed. 2, p. 145-155, 2018. DOI 10.1007/s12265-017-9781-x.

VENG-PEDERSEN, Peter. Noncompartmentally-based pharmacokinetic modeling. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, ed. 2-3, p. 265-300, 2001. DOI 10.1016/S0169-409X(01)00119-3

WANG, J.-Z *et al.* Incremental network analogue model of the coronary artery. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 27, n. 4, p. 416–422, 1989.

WAPCAPLET. **Wikimedia Commons**. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_\(cropped\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(cropped).svg). Acesso em: 18 dez. 2019.

WELTY, J.R.; WICKS, C.E.; WILSON, R.E; Rorrer, G. L. **Fundamentals of momentum, heat and mass transfer**. 5th ed. Nova York: John Wiley & Sons, 2008.

WERNER, J.; BOHRINGER, D.; HEXAMER, M. Simulation and Prediction of Cardiotherapeutical Phenomena from a Pulsatile Model Coupled to the Guyton Circulation Model. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 49, ed. 5, 2002. DOI 10.1109/10.995681.

WILLMANN, S. *et al.* A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, ed. 16, p. 4022-4031, 2004. DOI 10.1021/jm030999b

ZACEK, M.; KRAUSE, E. Numerical simulation of the blood flow in the human cardiovascular system. **Journal of Biomechanics**, v. 29, ed. 1, p. 13-20, 1996. DOI 10.1016/0021-9290(95)00027-5.

ZENG, J.; BAUER, J. J.; MUN, S.K. Modeling and mapping of prostate câncer. **Computers & Graphics**, v. 24, ed. 5, 2000. DOI 10.1016/S0097-8493(00)00071-6.